

(11) Número de Publicação: **PT 2177517 E**

(51) Classificação Internacional:
C07D 401/04 (2011.01) **A61K 31/454** (2011.01)
A61P 37/00 (2011.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 1997.07.24	(73) Titular(es): CELGENE CORPORATION 7 POWDER HORN DRIVE WARREN NJ 07059 US
(30) Prioridade(s): 1996.07.24 US 690258 1996.08.22 US 701494 1997.05.30 US 48278 P	(72) Inventor(es): ROGER SHEN-CHU CHEN US GEORGE W MULLER US DAVID STIRLING US
(43) Data de publicação do pedido: 2010.04.21	(74) Mandatário: ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA RUA DAS FLORES, N° 74, 4º AND 1249-235 LISBOA PT
(45) Data e BPI da concessão: 2011.10.26 215/2011	

(54) Epígrafe: **2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-FTALIMIDA AMINO-SUBSTITUÍDA PARA REDUÇÃO DOS NÍVEIS DE TNF-ALFA**

(57) Resumo:

AS 2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)FTALIMIDAS E 1-OXO-2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)ISOINDOLINAS SUBSTITUÍDAS REDUZEM OS NÍVEIS DE TNF; NUM MAMÍFERO. AS CONCRETIZAÇÕES TÍPICAS SÃO 1-OXO-2-(2,6-DIOXO-3-METILPIPERIDIN-3-IL)-4,5,6,7-TETRAFLUOROISOINDOLINA E 1,3-DIOXO-2-(2,6-DIOXO-3-METILPIPERIDIN-3-IL)-4-AMINOISOINDOLINA.

RESUMO

**"2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-ftalimida amino-substituída para
redução dos níveis de TNF-alfa"**

As 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)ftalimidas e 1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolinas substituídas reduzem os níveis de TNF α num mamífero. As concretizações típicas são 1-oxo-2-(2,6-dioxo-3-metilpiperidin-3-il)-4,5,6,7-tetrafluoroisoindolina e 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxo-3-metilpiperidin-3-il)-4-aminoisoindolina.

DESCRIÇÃO**"2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-ftalimida amino-substituída para redução dos níveis de TNF-alfa"**

A presente divulgação refere-se a 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)ftalimidias substituídas e a 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolinas substituídas, ao método de redução dos níveis de factor de necrose tumoral α num mamífero através da sua administração, e a composições farmacêuticas de tais derivados.

Antecedentes do invento

O factor de necrose tumoral α , ou TNF α , é uma citóquina que é libertada principalmente pelos fagócitos mononucleares em resposta a um certo número de imunoestimuladores. Quando administrado a animais ou humanos, causa inflamação, febre, efeitos cardiovasculares, hemorragia, coagulação e respostas de fase aguda similares às observadas durante as infecções agudas e estados de choque. Por conseguinte, a produção excessiva ou irregular de TNF α tem sido implicada num certo número de condições de doença. Estas incluem endotoxemia e/ou síndrome do choque tóxico {Tracey *et al.*, *Nature* 330, 662-664 (1987) e Hinshaw *et al.*, *Circ. Shock* 30, 279-292 (1990)}; caquexia {Dezube *et al.*, *Lancet*, 335 (8690), 662 (1990)} e Síndrome da Dificuldade Respiratória no Adulto onde se detectou uma concentração em excesso de TNF α de 12000 pg/ml nos aspirados pulmonares de doentes com ARDS {Millar *et al.*, *Lancet* 2 (8665), 712-714 (1989)}. A perfusão sistémica de TNF α recombinante resultou também em alterações tipicamente observadas na ARDS {Ferrai-Baliviera *et al.*, *Arch. Surg.* 124 (12), 1400-1405 (1989)}.

O TNF α parece estar envolvido nas doenças de reabsorção óssea, incluindo artrite. Quando activados, os leucócitos vão produzir reabsorção óssea, uma actividade para a qual os dados sugerem que o TNF α contribui. {Bertolini *et al.*, *Nature* 319, 516-518 (1986) e Johnson *et al.*, *Endocrinology* 124 (3), 1424-1427 (1989)}. O TNF α tem também mostrado estimular a reabsorção óssea e inibir a formação de osso *in vitro* e *in vivo* através da estimulação da formação e activação de

osteoclastos combinadas com a inibição da função dos osteoblastos. Embora o TNF α possa estar envolvido em muitas doenças de reabsorção óssea, incluindo artrite, a ligação mais forte à doença é a associação entre a produção de TNF α pelo tumor ou tecidos hospedeiros e a malignidade associada a hipercalcemia {*Calci. Tissue Int. (US)* 46 (Supl.), S3-10 (1990)}. Na Reacção de Enxerto *versus* Hospedeiro, os níveis séricos aumentados de TNF α foram associados a uma maior complicação após os transplantes de medula óssea alogénica aguda {Holler *et al.*, *Blood*, 75 (4), 1011-1016 (1990)}.

A malária cerebral é um síndrome neurológico hiper-agudo letal associado a níveis sanguíneos elevados de TNF α ocorrendo, nos doentes com malária, a maioria das complicações graves. Os níveis de TNF α sérico estão directamente correlacionados com a gravidade da doença e o prognóstico em doentes com ataques agudos de malária {Grau *et al.*, *N. Engl. J. Med.* 320 (24), 1586-1591 (1989)}.

A angiogénese induzida por macrófagos de TNF α é conhecida por ser mediada pelo TNF α . Leibovich *et al.* {*Nature*, 329, 630-632 (1987)} mostraram que o TNF α induz a formação de vasos sanguíneos capilares *in vivo* na córnea do rato e o desenvolvimento de membranas corioalantóicas no pintainho, com doses muito baixas, e sugeriram que o TNF α é um candidato para a indução de angiogénese na inflamação, reparação de feridas e crescimento de tumores. A produção de TNF α foi também associada a condições cancerígenas, particularmente tumores induzidos {Ching *et al.*, *Brit. J. Cancer*, (1955) 72, 339-343 e Koch, *Progress in Medicinal Chemistry*, 22, 166-242 (1985)}.

O TNF α desempenha também um papel na área das doenças inflamatórias pulmonares crónicas. A deposição de partículas de sílica conduz à silicose, uma doença de insuficiência respiratória progressiva causada por uma reacção fibrótica. O anticorpo para o TNF α bloqueia completamente a fibrose dos pulmões induzida por sílica em ratinhos {Pignet *et al.*, *Nature*, 344:245-247 (1990)}. Foram demonstrados níveis elevados de produção de TNF α (no soro e nos macrófagos isolados), em modelos animais de fibrose induzida por sílica e asbestos {Bissonnette *et al.*, *Inflammation* 13 (3), 329-339

(1989)}. Os macrófagos alveolares de doentes com sarcoidose pulmonar mostraram também libertar espontaneamente quantidades massivas de TNF α quando comparados com os macrófagos de dadores normais {Baughman *et al.*, *J. Lab. Clin. Med.* 115 (1), 36-42 (1990)}.

O TNF α está também implicado na resposta inflamatória que se segue à reperfusão, denominada lesão de reperfusão, e é a principal causa de lesão dos tecidos após a perda de fluxo sanguíneo {Vedder *et al.*, *PNAS* 87, 2643-2646 (1990)}. O TNF α altera também as propriedades das células endoteliais tendo várias actividades pró-coagulantes, tais como produção de um aumento da actividade pró-coagulante de factor dos tecidos e supressão da via da proteína C anticoagulante assim como regulação descendente da expressão de trombomodulina {Sherry *et al.*, *J. Cell Biol.* 107, 1269-1277 (1988)}. O TNF α tem actividade pró-inflamatória a qual juntamente com a sua produção precoce (durante a fase inicial de um acontecimento inflamatório) o torna num mediador provável da lesão dos tecidos em várias desordens importantes incluindo, mas não limitadas a, enfarte do miocárdio, síncope e choque circulatório. De importância específica pode ser a expressão induzida pelo TNF α das moléculas de adesão, tal como molécula de adesão intercelular (ICAM) ou molécula de adesão de leucócitos endoteliais (ELAM), em células endoteliais {Munro *et al.*, *Am. J. Path.* 135 (1), 121-132 (1989)}.

O bloqueio do TNF α com anticorpos monoclonais anti-TNF α tem mostrado ser benéfico na artrite reumatóide {Elliot *et al.*, *Int. J. Pharmac.* 1995 17 (2), 141-145} e na doença de Crohn {von Dullemen *et al.*, *Gastroenterology*, 1995 109 (1), 129-135}.

Além disso, sabe-se agora que o TNF α é um activador potente da replicação do retrovírus incluindo a activação do HIV-1. {Duh *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 86, 5974-5978 (1989); Poll *et al.*, *Proc. Nat. Acad. Sci.* 87, 782-785 (1990); Monto *et al.*, *Blood* 79, 2670 (1990); Clouse *et al.*, *J. Immunol.* 142, 431-438 (1989); Poll *et al.*, *AIDS Res. Hum. Retrovirus*, 191-197 (1992)}. O SIDA resulta da infecção dos linfócitos T com Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). Foram identificados, pelo menos, três tipos ou estirpes de

HIV, *i.e.*, HIV-1, HIV-2 e HIV-3. Como consequência da infecção por HIV, a imunidade mediada por células T é enfraquecida e os indivíduos infectados manifestam infecções oportunistas graves e/ou neoplasias não usuais. A entrada do HIV nos linfócitos T requer a activação dos linfócitos T. Outros vírus, tais como o HIV-1, HIV-2 infectam os linfócitos T após activação das células T sendo tal expressão e/ou replicação da proteína de vírus mediada ou mantida por tal activação de células T. Quando um linfócito T activado for infectado com HIV, o linfócito T deve continuar a ser mantido num estado activado para permitir a expressão do gene HIV e/ou a replicação do HIV. As citóquinas, especialmente o TNF α , estão implicadas na expressão de proteína de HIV mediada por células T activadas e/ou replicação de vírus desempenhando um papel na manutenção da activação dos linfócitos T. Por conseguinte, a interferência com a actividade das citóquinas, tal como por prevenção ou inibição da produção de citóquinas, nomeadamente TNF α , num indivíduo infectado por HIV ajuda a limitação da manutenção dos linfócitos T causados pela infecção por HIV.

Os monócitos, macrófagos e células relacionadas, assim como células Kupffer e gliais, têm também sido implicados na manutenção da infecção por HIV. Estas células, similarmente às células T, são alvos para replicação viral sendo o nível de replicação viral dependente do estado de activação das células. {Rosenberg *et al.*, *The Immunopathogenesis of HIV Infection*, *Advances in Immunology*, 57 (1989)}. As citóquinas, tal como o TNF α , mostraram activar a replicação do HIV em monócitos e/ou macrófagos {Poli *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 87, 782-784 (1990)}, por conseguinte, a prevenção ou inibição da produção ou actividade das citóquinas ajuda a limitação da progressão do HIV para as células T. Estudos adicionais identificaram o TNF α como um factor comum na activação do HIV *in vitro* e proporcionaram um mecanismo claro de activação através de uma proteína reguladora nuclear encontrada no citoplasma das células (Osborn *et al.*, *PNAS* 86, 2336-2340). Esta evidência sugere que a redução da síntese do TNF α pode ter um efeito antiviral nas infecções por HIV, por redução da transcrição e, por conseguinte, na produção de vírus.

A replicação do vírus do SIDA de HIV latente em linhas de células T e macrófagos pode ser induzida por TNF α {Polks *et al.*, *PNAS* 86, 2365-2368 (1989)}. Um mecanismo molecular para a actividade indutora de vírus é sugerido pela capacidade do TNF α para activar uma proteína reguladora de gene (NF κ B), que se encontra no citoplasma de células, que promove a replicação do HIV através da ligação a uma sequência de genes reguladores virais (LTR) {Osborn *et al.*, *PNAS* 86, 2336-2340 (1989)}. O TNF α na caquexia associada ao SIDA é sugerido pelo TNF α sérico elevado e pelos níveis elevados de produção espontânea de TNF α nos monócitos do sangue periférico de doentes {Wright *et al.*, *J. Immunol.* 141 (1), 99-104 (1988)}. Por razões similares às acima indicadas, o TNF α tem sido implicado, em vários papéis, com outras infecções virais, tais como pelo citomegalovírus (CMV), vírus *Influenza*, adenovírus e a família de vírus de herpes.

O factor nuclear κ B (NF κ B) é um activador transcricional pleiotrópico (Lenardo, *et al.*, *Cell* 1989, 58, 227-29). O NF κ B tem sido implicado como activador transcricional numa variedade de estados de doença e inflamatórios considerando-se regular os níveis de citóquinas incluindo mas não limitadas a TNF α e ser também um activador da transcrição do HIV (Dbaibo, *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 1993, 17762-66; Duh *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1989, 86, 5974-78; Bachelierie *et al.*, *Nature*, 1991, 350, 709-12; Boswas *et al.*, *J. Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 1993, 6, 778-786; Suzuki *et al.*, *Biochem. And Biophys. Res. Comm.*, 1993, 193, 277-83; Suzuki *et al.*, *Biochem. And Biophys. Res. Comm.*, 1992, 189, 1709-15; Suzuki *et al.*, *Biochem. Mol. Bio. Int.*, 1993, 31 (4), 693-700; Shakhov *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 1990, 171, 35-47; e Staal *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1990, 87, 9943-47). Assim, a inibição da ligação do NF κ B pode regular a transcrição de gene(s) citóquina considerando-se que esta modulação e outros mecanismos sejam úteis na inibição de uma pluralidade de estados de doença. Os compostos aqui descritos podem inibir a acção do NF κ B no núcleo sendo assim úteis no tratamento de uma variedade de doenças incluindo mas não limitadas a artrite reumatóide, espondilite reumatóide, osteoartrite, outras condições artríticas, choque séptico, sepsia, choque endotóxico, doença de enxerto *versus* hospedeiro, consumpção, doença de Crohn, colite ulcerosa,

esclerose múltipla, lúpus eritematoso sistémico, ENL na lepra, HIV, SIDA e infecções oportunistas no SIDA. Os níveis de TNF α e NF κ B são influenciados por uma ansa de retroalimentação recíproca. Como acima indicado, os compostos do presente invento afectam os níveis quer de TNF α quer de NF κ B.

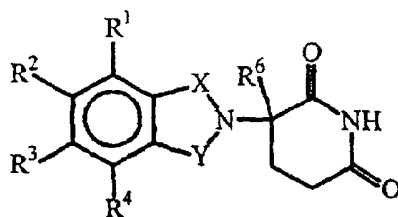
Muitas funções celulares são mediadas pelos níveis de adenosina-3',5'-monofosfato cíclico (AMPC). Tais funções celulares podem contribuir para condições inflamatórias e doenças incluindo asma, inflamação e outras condições (Lowe e Cheng, *Drugs of the Future*, 17 (9), 799-807, 1992). Tem-se verificado que a elevação do AMPC nos leucócitos inflamatórios inibe a sua activação e a subsequente libertação de mediadores inflamatórios, incluindo TNF α e NF κ B. Os níveis aumentados de AMPC conduzem também ao relaxamento do músculo liso das vias aéreas.

A diminuição dos níveis de TNF α e/ou o aumento dos níveis de AMPC constitui assim uma estratégia terapêutica valiosa para o tratamento de muitas doenças inflamatórias, infecciosas, imunológicas e malignas. Estas incluem, mas não estão restringidas ao choque séptico, sepsia, choque endotóxico, choque hemodinâmico e síndrome de sepsia, lesão de reperfusão pós-isquémica, malária, infecção micobacteriana, meningite, psoríase, insuficiência cardíaca congestiva, doença fibrótica, caquexia, rejeição de enxertos, condições oncogénicas ou cancerígenas, asma, doença auto-imune, infecções oportunistas no SIDA, artrite reumatóide, espondilite reumatóide, osteoartrite, outras condições artríticas, doença de Crohn, colite ulcerosa, esclerose múltipla, lúpus eritematoso sistémico, ENL na lepra, lesão por radiação, condições oncogénicas e lesão alveolar hiperóxica. Os esforços prévios dirigidos à supressão dos efeitos do TNF α alcançaram desde a utilização de esteróides tais como dexametasona e prednisolona à utilização de anticorpos policlonais e monoclonais {Beutler et al., *Science*, 234, 470-474 (1985); WO 92/11383}.

Descrição detalhada

O presente invento baseia-se na constatação de que certas classes de compostos não polipeptídicos mais completamente aqui descritos diminuem os níveis de TNF α .

Em particular, esta divulgação refere-se a (i) compostos da fórmula:



I.

na qual:

um de X e Y é C=O e o outro de X e Y é C=O ou CH₂;

(i) um de R¹, R², R³ e R⁴, independentemente dos outros, é halogéneo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, ou alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, ou (ii) um de R¹, R², R³ e R⁴ é -NHR⁵ e os restantes R¹, R², R³ e R⁴ são hidrogénio;

R⁵ é hidrogénio ou alquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

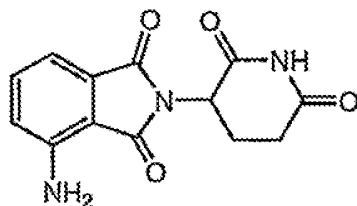
R⁶ é hidrogénio, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, benzilo ou halogéneo;

desde que R⁶ seja diferente de hidrogénio se X e Y forem C=O e (i) cada um de R¹, R², R³ e R⁴ é fluoro, ou (ii) um de R¹, R², R³ ou R⁴ é amino; e

(b) os sais de adição de ácido dos compostos referidos que contêm um átomo de azoto capaz de ser protonado.

Um grupo preferido de compostos são os de Fórmula I, em que um de R¹, R², R³ e R⁴, independente dos outros, é halogéneo, alquilo de 1 a 4 átomos, ou alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, e R⁶ é hidrogénio, metilo, etilo ou propilo. Um segundo grupo preferido de compostos são os de Fórmula I, em que um de R¹, R², R³ e R⁴ é -NH₂, os restantes R¹, R², R³ e R⁴ são hidrogénio e R⁶ é hidrogénio, metilo, etilo ou propilo.

Em particular, este invento refere-se a uma composição farmacêutica que compreende o composto de fórmula



ou um seu sal ou isómero óptico, e um excipiente farmacologicamente aceitável, em particular como forma de dosagem oral sob a forma de uma cápsula ou um comprimido, e para utilização em terapia.

A composição pode ser um racemato. O composto pode ser o isómero (R) opticamente puro. O composto pode ser o isómero (S) opticamente puro.

A composição pode ser adequada para administração oral. O composto pode estar presente numa quantidade de cerca de 1 mg a cerca de 100 mg quando administrado oralmente. A composição pode ser adequada para administração parentérica. A composição pode ser utilizada no tratamento de uma doença ou de uma condição, em que a doença ou condição é síndrome de dificuldade respiratória no adulto, asma, doença auto-imune, caquexia, doença inflamatória pulmonar crónica, falha cardíaca congestiva, doença de Crohn, choque endotóxico, ENL na lepra, doença fibrótica, rejeição de enxertos, choque hemodinâmico, lesão alveolar hiperóxica, inflamação, malária, meningite, esclerose múltipla, infecção micobacteriana, condições oncogénicas ou cancerígenas, infecções oportunistas no SIDA, osteoartrite, lesão de reperfusão pós-isquémica, psoríase, lesão por radiação, artrite reumatóide, espondilite reumatóide, choque séptico, sepsia, e síndrome de sepsia, lúpus eritematoso sistémico ou colite ulcerosa. A composição pode ser utilizada para tratar uma condição oncogénica ou cancerosa. A doença pode ser caquexia.

Noutro aspecto, o invento refere-se a uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade do composto do invento suficiente sob administração num regime de dose simples ou múltipla, para reduzir os níveis de TNF α num mamífero em combinação com um portador.

A não ser que de outro modo definido, o termo alquilo significa uma cadeia de hidrocarboneto linear ou ramificada saturada, univalente, contendo de 1 a 8 átomos de carbono. Representativos de tais grupos alquilo são o metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo e terc-butilo. Alcoxi refere-se a um grupo alquilo ligado ao resto da molécula através de um átomo de oxigénio etéreo. Representativos de tais grupos alcoxi são o metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi e terc-butoxi. R^1 , R^2 , R^3 e R^4 são preferivelmente cloro, fluoro, metilo ou metoxi.

Os compostos de Fórmula I e a composição do invento são utilizados, sob a supervisão de profissionais qualificados, para inibir os efeitos indesejáveis do TNF α . Os compostos e composição do invento podem ser administrados oral, rectal ou parentericamente, isoladamente ou em combinação com outros agentes terapêuticos incluindo antibióticos, esteróides, etc., a um mamífero com necessidade de tratamento.

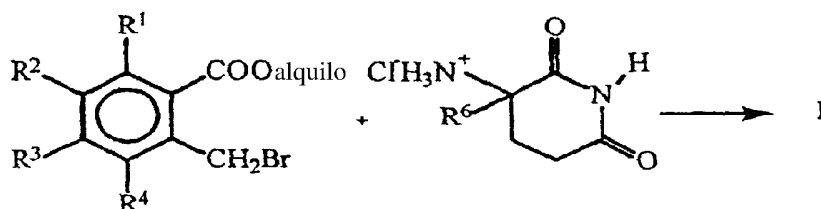
Os compostos desta divulgação e a composição do presente invento podem também ser utilizados topicamente no tratamento ou profilaxia de estados de doença tópica mediados ou exacerbados pela produção excessiva de TNF α tais como, respectivamente, infecções virais, tais como as causadas pelos vírus herpes, ou conjuntivite viral, psoríase, dermatite atópica, etc.

Os compostos e composição podem também ser utilizados no tratamento veterinário de mamíferos diferentes de humanos em necessidade de prevenção ou inibição da produção de TNF α . As doenças mediadas por TNF α para tratamento, terapêutico ou profiláctico, em animais incluem estados de doença tais como os acima indicados, mas em particular infecções virais. Exemplos incluem vírus da imunodeficiência de felinos, vírus da anemia infecciosa de equinos, vírus da artrite de caprinos, vírus visna e vírus maedi, assim como outros lentivírus.

São conhecidos os compostos nos quais um de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 é amino e R^5 e R^6 , assim como os restantes R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , são hidrogénio, por exemplo, 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxopiperidin-

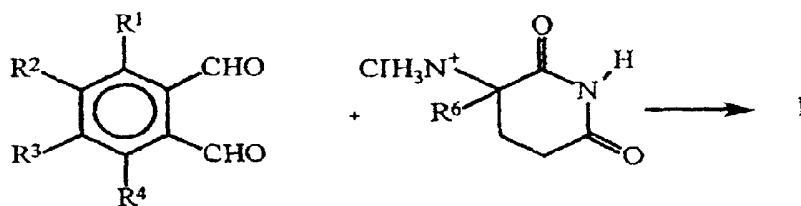
3-il)-4-aminoisoindolina ou 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-aminoisoindolina. Ver, por exemplo, Jonsson, *Acta Pharma. Succica*, 9, 521-542 (1972).

Os compostos e composição podem ser preparados utilizando métodos que são conhecidos em geral. Em particular, os compostos podem ser preparados através da reacção do cloreto de 2,6-dioxopiperidin-3-amónio e de um éster de alquilo inferior de ácido 2-bromometilbenzóico, na presença de um aceitador de ácido, tal como dimetilaminopiridina ou trietilamina.

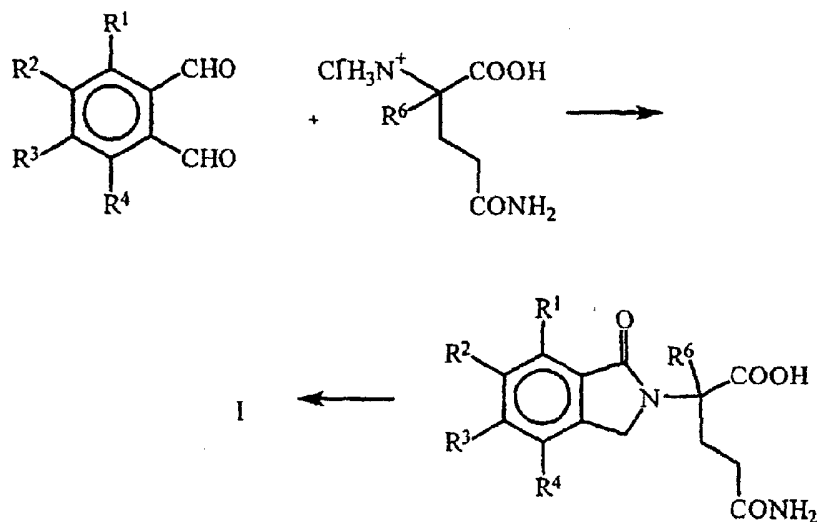


Os intermediários benzoato substituídos são conhecidos ou podem ser obtidos através de processos convencionais. Por exemplo, um éster de alquilo inferior de um ácido *orto*-toluico é bromado com N-bromossuccinimida sob a influência da luz para dar o 2-bromometilbenzoato de alquilo inferior.

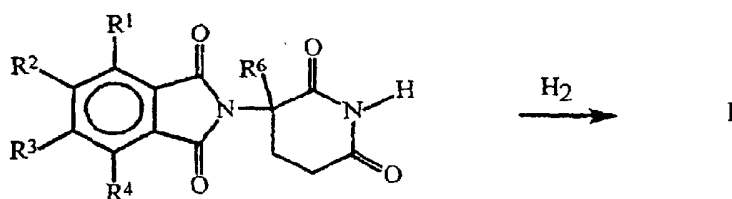
Alternativamente, um dialdeído é deixado reagir com cloreto de 2,6-dioxopiperidin-3-amónio:



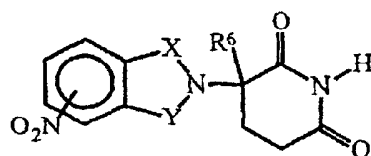
Num método adicional, um dialdeído é deixado reagir com glutamina sendo o ácido 2-(1-oxoisoindolin-2-il)glutárico resultante ciclizado em seguida para gerar uma 1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina de Fórmula I:



Finalmente, um intermediário de ftalimida adequadamente substituído é selectivamente reduzido:



Os compostos amino podem ser preparados através da hidrogenação catalítica do composto nitro correspondente:



IA

Os intermediários nitro de Fórmula IA são conhecidos ou podem ser obtidos através de processos convencionais. Por exemplo, um anidrido nitroftálico é deixado reagir com cloridrato de α -aminoglutarimida (alternativamente denominado como cloreto de 2,6-dioxopiperidin-3-ilamónio) na presença de acetato de sódio e ácido acético glacial para gerar um intermediário de Fórmula IA em que X e Y são ambos $\text{C}=\text{O}$.

Numa segunda via, um éster de alquilo inferior de ácido nitro-orto-toluíco é bromado com N-bromossuccinimida sob a influência de luz para dar um 2-(bromometil)nitrobenzoato de alquilo inferior. Este é deixado reagir com cloreto de 2,6-dioxopiperidin-3-amónio em, por exemplo, dimetilformamida na presença de trietilamina para dar um intermediário de Fórmula II em que um de X é C=O e o outro é CH₂.

Em alternativa, se um de R¹, R², R³ e R⁴ é amino protegido, o grupo protector pode ser clivado para dar o correspondente composto em que um de R¹, R², R³ e R⁴ é amino. Os grupos protectores aqui utilizados significam grupos que geralmente não se encontram nos compostos terapêuticos finais mas que são intencionalmente introduzidos nalguma fase da síntese de modo a proteger grupos que de outro modo poderiam ser alterados no curso das manipulações químicas. Tais grupos protectores são removidos numa fase posterior da síntese sendo os compostos que comportam tais grupos protectores, por conseguinte, importantes principalmente como intermediários químicos (embora alguns derivados exibam também actividade biológica). Por consequência, a estrutura precisa do grupo protector não é crítica. São descritas numerosas reacções para a formação e remoção de tais grupos protectores num certo número de trabalhos padrão incluindo, por exemplo, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London e New York, 1973; Greene, Th.W. "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, New York, 1981; "The Peptides", Vol. I, Schröder e Lubke, Academic Press, London e New York, 1965; "Methoden der organischen Chemie", Houben-Weyl, 4^a Edição, Vol. 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974, cujas divulgações são aqui incorporadas por referência. Um grupo amino pode ser protegido como uma amida utilizando um grupo acilo que é selectivamente removível sob condições suaves, especialmente benziloxicarbonilo, formilo ou um grupo alcanóilo inferior que é ramificado na posição 1 ou α ao grupo carbonilo, particularmente alcanóilo terciário tal como pivaloílo, um grupo alcanóilo inferior que é substituído na posição α ao grupo carbonilo, como por exemplo trifluoroacetilo.

Os compostos desta divulgação e a composição do presente invento possuem um centro de quiralidade e podem existir como isómeros ópticos. Ambos racematos destes isómeros e os seus

próprios isómeros individuais, assim como diastereómeros quando há dois centros quirais, estão dentro do âmbito do presente invento. Os racematos podem ser utilizados como tal ou podem ser separados nos seus isómeros individuais, mecanicamente como por cromatografia utilizando um adsorvente quiral. Alternativamente, os isómeros individuais podem ser preparados na forma quiral ou quimicamente separados a partir de uma mistura por formação de sais com um ácido quiral, tal como os enantiómeros individuais do ácido 10-canforsulfónico, ácido canfórico, ácido α -bromocanfórico, ácido metoxiacético, ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido málico, ácido pirrolidono-5-carboxílico e semelhantes, libertando depois uma ou as duas bases resolvidas, repetindo-se opcionalmente o processo, para obter uma ou as duas substancialmente isentas da outra; *i.e.* numa forma tendo uma pureza óptica >95%.

Esta divulgação também se refere aos sais de adição de ácido não tóxicos fisiologicamente aceitáveis dos compostos de Fórmula I e da composição deste invento. Tais sais incluem os derivados de ácidos orgânicos e inorgânicos tais como, sem limitação, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido metanossulfónico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido maleico, ácido sórbico, ácido aconítico, ácido salicílico, ácido ftálico, ácido embónico, ácido enântico e semelhantes.

As formas de administração oral incluem comprimidos, cápsulas, drageias e formas farmacêuticas comprimidas, modeladas, similares contendo 1 a 100 mg de fármaco por dose unitária. As soluções salinas isotónicas contendo de 20 a 100 mg/ml podem ser utilizadas para administração parentérica que inclui as vias de administração intramuscular, intratecal, intravenosa e intra-arterial. A administração rectal pode ser efectuada através da utilização de supositórios formulados a partir de portadores convencionais tais como manteiga de cacau.

As composições farmacêuticas compreendem assim um ou mais compostos do presente invento associados a, pelo menos, um portador, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável. Na preparação de tais composições, os ingredientes

activos são normalmente misturados com, ou diluídos num excipiente ou incluídos num tal portador que possa estar na forma de uma cápsula ou saqueta. Quando o excipiente serve como diluente, ele pode ser um material sólido, semi-sólido ou líquido que actua como um veículo, portador ou meio para o ingrediente activo. Assim, as composições podem estar na forma de comprimidos, pílulas, pós, elixires, suspensões, emulsões, soluções, xaropes, cápsulas de gelatina mole e dura, supositórios, soluções injectáveis estéreis e pós embalados estéreis. Exemplos de excipientes adequados incluem a lactose, dextrose, sacarose, sorbitol, manitol, amido, goma arábica, silicato de cálcio, celulose microcristalina, polivinilpirrolidinona, celulose, água, xarope e metilcelulose, as formulações podem incluir adicionalmente agentes lubrificantes tais como talco, estearato de magnésio e óleo mineral, agentes molhantes, agentes emulsionantes suspensores, agentes conservantes tais como hidroxibenzoatos de metilo e propilo, agentes edulcorantes ou agentes aromatizantes.

As composições são formuladas, de preferência, na forma de dose unitária, o que significa unidades fisicamente discretas adequadas como uma dose unitária, ou uma fracção predeterminada de uma dose unitária para administrar num regime de dose única ou doses múltiplas a sujeitos humanos e outros mamíferos, contendo cada unidade uma quantidade predeterminada de material activo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado em associação com um excipiente farmacêutico adequado. As composições podem ser formuladas de modo a proporcionarem uma libertação imediata, sustentada ou retardada de ingrediente activo após administração ao doente, utilizando procedimentos bem conhecidos na arte.

As formas de administração oral incluem comprimidos, cápsulas, drageias e formas farmacêuticas comprimidas, modeladas, similares contendo 1 a 100 mg de fármaco por dose unitária. As soluções salinas isotónicas contendo de 20 a 100 mg/ml podem ser utilizadas para administração parentérica que inclui as vias de administração intramuscular, intratecal, intravenosa e intra-arterial. A administração rectal pode ser efectuada através da utilização de supositórios formulados a partir de portadores convencionais tais como manteiga de cacau.

As composições farmacêuticas compreendem assim um ou mais compostos do presente invento associados a, pelo menos, um portador, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável. Na preparação de tais composições, os ingredientes activos são normalmente misturados com, ou diluídos num excipiente ou incluídos num tal portador que possa estar na forma de uma cápsula ou saqueta. Quando o excipiente serve como diluente, ele pode ser um material sólido, semi-sólido ou líquido que actua como um veículo, portador ou meio para o ingrediente activo. Assim, as composições podem estar na forma de comprimidos, pílulas, pós, elixires, suspensões, emulsões, soluções, xaropes, cápsulas de gelatina mole e dura, supositórios, soluções injectáveis estéreis e pós embalados estéreis. Exemplos de excipientes adequados incluem a lactose, dextrose, sacarose, sorbitol, manitol, amido, goma arábica, silicato de cálcio, celulose microcristalina, polivinilpirrolidinona, celulose, água, xarope e metilcelulose, as formulações podem incluir adicionalmente agentes lubrificantes tais como talco, estearato de magnésio e óleo mineral, agentes molhantes, agentes emulsionantes suspensores, agentes conservantes tais como hidroxibenzoatos de metilo e propilo, agentes edulcorantes ou agentes aromatizantes.

As composições são formuladas, de preferência, na forma de dose unitária, o que significa unidades fisicamente discretas adequadas como uma dose unitária, ou uma fracção predeterminada de uma dose unitária para administrar num regime de dose única ou doses múltiplas a sujeitos humanos e outros mamíferos, contendo cada unidade uma quantidade predeterminada de material activo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado em associação com um excipiente farmacêutico adequado.

As composições podem ser formuladas de modo a proporcionarem uma libertação imediata, sustentada ou retardada de ingrediente activo após administração ao doente, utilizando procedimentos bem conhecidos na arte.

Os exemplos seguintes vão servir para tipificar adicionalmente a natureza deste invento mas não devem ser construídos como uma limitação no seu âmbito, âmbito que é definido unicamente pelas reivindicações anexas.

EXEMPLO 1

1,3-Dioxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-aminoisindolina

Uma mistura de 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-nitroisindolina {alternativamente denominada como N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-nitroftalimida} (1 g, 3,3 mmol) e Pd/C a 10% (0,13 g) em 1,4-dioxano (200 ml) foi hidrogenada a 344,5 kPa durante 6,5 horas. O catalisador foi filtrado através de Celite e o filtrado concentrado *in vacuo*. O resíduo foi cristalizado a partir de acetato de etilo (20 ml) para dar 0,62 g (69%) de 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-aminoisindolina {alternativamente denominada como N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-aminoftalimida} como um sólido laranja. A recristalização a partir de dioxano/acetato de etilo deu 0,32 g de sólido amarelo: p.f. 318,5-320,5°C; HPLC (nova Pak C18, acetonitrilo/H₃PO₄ a 0,1% a 15/85) 3,97 min. (98,22%); RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 11,08 (s, 1H), 7,53-7,50 (d, J=8,3Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,84-6,81 (d, J=8,3Hz, 1H), 6,55 (s, 2H), 5,05-4,98 (m, 1H), 2,87-1,99 (m, 4H); RMN de ¹³C (DMSO-d₆) δ 172,79, 170,16, 167,65, 167,14, 155,23, 134,21, 125,22, 116,92, 116,17, 107,05, 48,58, 30,97, 22,22; Anal. Calc. para C₁₃H₁₁N₃O₄: C, 57,14; H, 4,06; N, 15,38. Encontrado: C, 56,52; H, 4,17; N, 14,60.

De uma forma similar, a partir da 1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-nitroisindolina, 1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-nitroisindolina, 1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-nitroisindolina, 1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-nitroisindolina e 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-nitroisindolina, obtém-se, respectivamente, 1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-aminoisindolina, 1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-aminoisindolina, 1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-aminoisindolina, 1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-aminoisindolina e 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-aminoisindolina, respectivamente, após hidrogenação.

EXEMPLO 2

1,3-Dioxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-nitroisindolina

Uma mistura de anidrido 4-nitroftálico (1,7 g, 8,5 mmol), cloridrato de α-aminoglutarimida (1,4 g, 8,5 mmol) e acetato de sódio (0,7 g, 8,6 mmol) em ácido acético glacial

(30 ml) foi aquecida sob refluxo durante 17 horas. A mistura foi concentrada *in vacuo* e o resíduo foi agitado com cloreto de metileno (40 ml) e água (30 ml). A fase aquosa foi separada e extractada com cloreto de metileno (2×40 ml). As soluções de cloreto de metileno combinadas foram secas sobre sulfato de magnésio e concentradas *in vacuo* para 1,4 g (54%) de 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-nitroisindolina como um sólido castanho claro. Uma amostra analítica foi obtida por recristalização a partir de metanol: p.f. 228,5-229,5°C; RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 11,18 (s, 1H), 8,69-8,65 (dd, J=1,9 e 8,0Hz, 1H), 8,56 (d, J=1,9Hz, 1H), 8,21 (d, J=8,2Hz, 1H), 5,28 (dd, J=5,3 e 12,8Hz, 1H), 2,93-2,07 (m, 4H); RMN de ¹³C (DMSO-d₆) δ 172,66, 169,47, 165,50, 165,23, 151,69, 135,70, 132,50, 130,05, 124,97, 118,34, 49,46, 30,85, 21,79; Anal. Calc. para C₁₃H₉N₃O₆: C, 51,49; H, 2,99; N, 13,86. Encontrado: C, 51,59; H, 3,07; N, 13,73.

A 1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-nitroisindolina, 1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-nitroisindolina, 1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-nitroisindolina e 1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-nitroisindolina podem ser obtidas deixando-se reagir o cloreto de 2,6-dioxopiperidin-3-amónio com 2-bromometil-5-nitrobenzoato de metilo, 2-bromometil-4-nitrobenzoato de metilo, 2-bromometil-6-nitrobenzoato de metilo e 2-bromometil-7-nitrobenzoato de metilo, respectivamente, em dimetilformamida na presença de trietilamina. Os 2-(bromometil)nitrobenzoatos de metilo são, por sua vez, obtidos a partir dos ésteres de metilo correspondentes de ácidos nitro-*orto*-toluicos por bromação convencional com N-bromossuccinimida, sob a influência de luz.

EXEMPLO 3 (Referência)

1-Oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4,5,6,7-tetrafluoroisindolina

Uma mistura de 16,25 g de cloreto de 2,6-dioxopiperidin-3-amónio e 30,1 g de 2-bromometil-3,4,5,6-tetrafluorobenzoato de metilo e 12,5 g de trietilamina em 100 ml de dimetilformamida é agitada à temperatura ambiente durante 15 horas. A mistura é então concentrada *in vacuo* e o resíduo misturado com cloreto de metileno e água. A fase aquosa é separada e de novo extractada com cloreto de metileno. As soluções de cloreto de metileno combinadas são secas sobre

sulfato de magnésio e concentradas *in vacuo* para dar 1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4,5,6,7-tetrafluoroisoindolina.

De uma forma similar, a 1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4,5,6,7-tetracloroisoindolina, 1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4,5,6,7-tetrametilisoindolina e 1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4,5,6,7-tetrametoxi-isoindolina são obtidas por substituição de quantidades equivalentes de 2-bromometil-3,4,5,6-tetrafluorobenzoato por 2-bromometil-3,4,5,6-tetraclorobenzoato, 2-bromometil-3,4,5,6-tetrametilbenzoato e 2-bromometil-3,4,5,6-tetrametoxibenzoato, respectivamente.

EXEMPLO 4

Ácido N-Benziloxicarbonil- α -metilglutâmico

A uma solução agitada de ácido α -metil-D,L-glutâmico (10 g, 62 mmol) em hidróxido de sódio 2N (62 ml), a 0-5°C, adicionou-se cloroformato de benzilo (12,7 g, 74,4 mmol) durante 30 min. Depois da adição estar completa, a mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. Durante este tempo, o pH foi mantido a 11, por adição de hidróxido de sódio 2N (33 ml). A mistura reaccional foi então extractada com éter (60 ml). A fase aquosa foi arrefecida num banho de gelo e depois acidificada com ácido clorídrico 4N (34 ml) até pH=1. A mistura resultante foi extractada com acetato de etilo (3×100 ml). Os extractos de acetato de etilo combinados foram lavados com salmoura (60 ml) e secos (MgSO₄). O solvente foi removido *in vacuo* para dar 15,2 g (83%) de ácido N-benziloxicarbonil- α -metil-glutâmico como um óleo: RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,73 (m, 5H), 5,77 (largo, 1H), 5,09 (s, 2H), 2,45-2,27 (m, 4H), 2,0 (s, 3H).

De uma forma similar, a partir do ácido α -etil-D,L-glutâmico e do ácido α -propil-D,L-glutâmico, obtém-se o ácido N-benziloxicarbonil- α -etilglutâmico e o ácido N-benziloxicarbonil- α -propilglutâmico, respectivamente.

EXEMPLO 5

Anidrido N-Benziloxicarbonil- α -metilglutâmico

Uma mistura agitada de ácido N-benziloxicarbonil- α -metilglutâmico (15 g, 51 mmol) e anidrido acético (65 ml) foi

aquecida a refluxo sob azoto, durante 30 min. A mistura reaccional foi arrefecida à temperatura ambiente e depois concentrada *in vacuo* para dar anidrido N-benzilcarbonil- α -metilglutâmico como um óleo (15,7 g) que pode ser utilizado na reacção seguinte sem posterior purificação: RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,44-7,26 (m, 5H), 5,32-5,30 (m, 2H), 5,11 (s, 1H), 2,69-2,61 (m, 2H), 2,40-2,30 (m, 2H), 1,68 (s, 3H).

De uma forma similar, a partir de ácido N-benziloxi-carbonil- α -etilglutâmico e ácido N-benziloxi-carbonil- α -propilglutâmico, obtém-se anidrido N-benzilcarbonil- α -etilglutâmico e anidrido N-benzilcarbonil- α -propilglutâmico, respectivamente.

EXEMPLO 6

N-Benziloxi-carbonil- α -metilisoglutamina

Uma solução agitada de anidrido N-benzilcarbonil- α -metilglutâmico (14,2 g, 51,5 mmol) em cloreto de metileno (100 ml) foi arrefecida num banho de gelo. A amónia gasosa foi borbulhada na solução arrefecida durante 2 horas. A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 17 horas e depois extractada com água (2 \times 50 ml). Os extractos aquosos combinados foram arrefecidos num banho de gelo e acidificados com ácido clorídrico 4N (32 ml) até pH 1. A mistura resultante foi extractada com acetato de etilo (3 \times 80 ml). Os extractos de acetato de etilo combinados foram lavados com salmoura (60 ml) e depois secos (MgSO_4). O solvente foi removido *in vacuo* para dar 11,5 g de N-benziloxi-carbonil- α -amino- α -metilisoglutamina: RMN de ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}$) δ 7,35 (m, 5H), 7,01 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,04 (s, 2H), 2,24-1,88 (m, 4H), 1,53 (s, 3H).

De uma forma similar, a partir de anidrido N-benzilcarbonil- α -etilglutâmico e anidrido N-benzilcarbonil- α -propilglutâmico, obtém-se N-benziloxi-carbonil- α -amino- α -etilisoglutamina e N-benziloxi-carbonil- α -amino- α -propilisoglutamina, respectivamente.

EXEMPLO 7

N-Benziloxi-carbonil- α -amino- α -metilglutarimida

Uma mistura agitada de N-benziloxi-carbonil- α -metilisoglutamina (4,60 g, 15,6 mmol), 1,1'-carbonildi-imidazolo

(2,80 g, 17,1 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (0,05 g) em tetra-hidrofurano (50 ml) foi aquecida a refluxo sob azoto, durante 17 horas. A mistura reaccional foi então concentrada *in vacuo* para um óleo. O óleo foi transformado em pasta com água (50 ml) durante 1 hora. A suspensão resultante foi filtrada e o sólido lavado com água e seco ao ar para dar 3,8 g do produto em bruto como um sólido branco. O produto em bruto foi purificado por cromatografia "flash" (cloreto de metileno:acetato de etilo 8:2) para dar 2,3 g (50%) de N-benziloxicarbonil- α -amino- α -metilglutarimida como um sólido branco: p.f. 150,5-152,5°C; RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,21 (s, 1H), 7,34 (s, 5H), 5,59 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 2,74-2,57 (m, 3H), 2,28-2,25 (m, 1H), 1,54 (s, 3H); RMN de ^{13}C (CDCl_3) δ 174,06, 171,56, 154,68, 135,88, 128,06, 127,69, 127,65, 66,15, 54,79, 29,14, 28,70, 21,98; HPLC: coluna Waters Nova-Pak C18, 4 micra, 3,9x150 mm, 1 ml/min., 240 nm, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_3\text{PO}_4$ (aq) a 0,1% a 20/80, 7,56 min. (100%); Anal. Calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 60,86; H, 5,84; N, 10,14. Encontrado: C, 60,88; H, 5,72; N, 10,07.

De uma forma similar, a partir de N-benziloxicarbonil- α -amino- α -etilisoglutamina e N-benziloxicarbonil- α -amino- α -propilisoglutamina, obtém-se N-benziloxicarbonil- α -amino- α -etilglutarimida e N-benziloxicarbonil- α -amino- α -propilglutarimida, respectivamente.

EXEMPLO 8

Cloridrato de α -Amino- α -metilglutarimida

A N-benziloxicarbonil- α -amino- α -metilglutarimida (2,3 g, 8,3 mmol) foi dissolvida em etanol (200 ml) com aquecimento suave e a solução resultante deixada arrefecer à temperatura ambiente. A esta solução adicionou-se ácido clorídrico 4N (3 ml) seguida por Pd/C a 10% (0,4 g). A mistura foi hidrogenada num aparelho Parr sob 344,5 kPa de hidrogénio durante 3 horas. À mistura adicionou-se água (50 ml) para dissolver o produto. Esta mistura foi filtrada através de uma almofada de Celite que foi lavada com água (50 ml). O filtrado foi concentrado *in vacuo* para dar um resíduo sólido. O sólido foi transformado em pasta com etanol (20 ml) durante 30 min. A pasta foi filtrada para dar 1,38 g (93%) de cloridrato de α -amino- α -metilglutarimida como um sólido branco: RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11,25 (s, 1H), 8,92 (s, 3H),

2,84-2,51 (m, 2H), 2,35-2,09 (m, 2H), 1,53 (s, 3H); HPLC, coluna Waters Nova-Pak C₁₈, 4 micra, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ (aq.) a 0,1% a 20/80, 1,03 min. (94,6%).

De uma forma similar, a partir de N-benziloxicarbonil- α -amino- α -etilglutarimida e N-benziloxicarbonil- α -amino- α -propilglutarimida, obtém-se cloridrato de α -amino- α -etilglutarimida e cloridrato de α -amino- α -propilglutarimida, respectivamente.

EXEMPLO 9

3-(3-Nitroftalimido)-3-metilpiperidino-2,6-diona

Uma mistura agitada de cloridrato de α -amino- α -metilglutarimida (1,2 g, 6,7 mmol), anidrido 3-nitroftálico (1,3 g, 6,7 mmol) e acetato de sódio (0,6 g, 7,4 mmol) em ácido acético (30 ml) foi aquecida a refluxo sob azoto durante 6 horas. A mistura foi então arrefecida e concentrada *in vacuo*. O sólido resultante foi transformado em pasta com água (30 ml) e cloreto de metileno (30 ml), durante 30 min. A suspensão foi filtrada, o sólido foi lavado com cloreto de metileno e seco *in vacuo* (60°C, <1 mm) para dar 1,44 g (68%) de 3-(3-nitroftalimido)-3-metilpiperidino-2,6-diona como um sólido branco sujo: p.f. 265-266,5°C; RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 11,05 (s, 1H), 8,31 (dd, J=1,1 e 7,9Hz, 1H), 8,16-8,03 (m, 2H), 2,67-2,49 (m, 3H), 2,08-2,02 (m, 1H), 1,88 (s, 3H); RMN de ¹³C (DMSO-d₆) δ 172,20, 171,71, 165,89, 163,30, 144,19, 136,43, 133,04, 128,49, 126,77, 122,25, 59,22, 28,87, 28,49, 21,04; HPLC, coluna Water Nova-Pak/C₁₈, 4 micra, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ (aq.) a 0,1% a 20/80, 7,38 min. (98%). Anal. Calc. para C₁₄H₁₁N₃O₆: C, 53,00; H, 3,49; N, 13,24. Encontrado: C, 52,77; H, 3,29; N, 13,00.

De uma forma similar, a partir de cloridrato de α -amino- α -etilglutarimida e cloridrato de α -amino- α -propilglutarimida, obtém-se 3-(3-nitroftalimido)-3-etilpiperidino-2,6-diona e 3-(3-nitroftalimido)-3-propilpiperidino-2,6-diona, respectivamente.

EXEMPLO 10

3-(3-Aminoftalimido)-3-metilpiperidino-2,6-diona

A 3-(3-nitroftalimido)-3-metilpiperidino-2,6-diona (0,5 g, 1,57 mmol) foi dissolvida em acetona (250 ml) com aquecimento suave e depois arrefecida à temperatura ambiente. A esta solução adicionou-se Pd/C a 10% (0,1 g) sob azoto. A mistura foi hidrogenada num aparelho Parr a 344,5 KPa de hidrogénio, durante 4 horas. A mistura foi então filtrada através de Celite e a almofada lavada com acetona (50 ml). O filtrado foi concentrado *in vacuo* para dar um sólido amarelo. O sólido foi transformado em pasta com acetato de etilo (10 ml) durante 30 minutos. A pasta foi então filtrada e seca (60°C, <1 mm) para dar 0,37 g (82%) de 3-(3-aminoftalimido)-3-metilpiperidino-2,6-diona como um sólido amarelo: p.f. 268-269°C; RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 10,98 (s, 1H), 7,44 (dd, J=7,1 e 7,3Hz, 1H), 6,99 (d, J=8,4Hz, 1H), 6,94 (d, J=6,9Hz, 1H), 6,52 (s, 2H), 2,71-2,47 (m, 3H), 2,08-1,99 (m, 1H), 1,87 (s, 3H); RMN de ¹³C (DMSO-d₆) δ 172,48, 172,18, 169,51, 168,06, 146,55, 135,38, 131,80, 121,51, 110,56, 108,30, 58,29, 29,25, 28,63, 21,00; HPLC, coluna Water Nova-Pak/C₁₈, 4 micra, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ (aq.) a 0,1% a 20/80, 5,62 min. (99,18%). Anal. Calc. para C₁₄H₁₃N₃O₄: C, 58,53; H, 4,56; N, 14,63. Encontrado: C, 58,60; H, 4,41; N, 14,36.

De uma forma similar, a partir de 3-(3-nitroftalimido)-3-etilpiperidino-2,6-diona e 3-(3-nitroftalimido)-3-propilpiperidino-2,6-diona, obtém-se 3-(3-aminoftalimido)-3-etilpiperidino-2,6-diona e 3-(3-aminoftalimido)-3-propilpiperidino-2,6-diona, respectivamente.

EXEMPLO 11

2-Bromometil-3-nitrobenzoato de metilo

Uma mistura agitada de 2-metil-3-nitrobenzoato de metilo (17,6 g, 87,1 mmol) e N-bromossuccinimida (18,9 g, 105 mmol) em tetracloreto de carbono (243 ml) foi aquecida sob refluxo suave com uma lâmpada de luz de 100 W situada a 2 cm brilhando sobre a mistura reaccional, durante a noite. Após 18 horas, a mistura reaccional foi arrefecida à temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi lavado com água (2×120 ml), salmoura (120 ml) e seco (MgSO₄). O solvente foi removido *in vacuo*

para dar um sólido amarelo. O produto foi purificado por cromatografia "flash" (hexano:acetato de etilo 8:2) para dar 22 g (93%) de 2-bromometil-3-nitrobenzoato de metilo como um sólido amarelo: p.f. 69-72°C; RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,13-8,09 (dd, $J=1,36$ e $7,86\text{Hz}$, 1H), 7,98-7,93 (dd, $J=1,32$ e $8,13\text{Hz}$, 1H), 7,57-7,51 (t, $J=7,97\text{Hz}$, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,0 (s, 3H); RMN de ^{13}C (CDCl_3) δ 65,84, 150,56, 134,68, 132,64, 132,36, 129,09, 53,05, 22,70; HPLC, coluna Waters Nova-Pak/ C_{18} , 4 micra, 1 ml/min, 240 nm, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_3\text{PO}_4$ (aq.) a 0,1% a 40/60, 8,2 min. (99%). Anal. Calc. para $\text{C}_9\text{H}_8\text{NO}_4\text{Br}$: C, 39,44; H, 2,94; N, 5,11; Br, 29,15. Encontrado: C, 39,51; H, 2,79; N, 5,02; Br, 29,32.

EXEMPLO 12

3-(1-Oxo-4-nitroisindolin-1-il)-3-metilpiperidino-2,6-diona

A uma mistura agitada de cloridrato de α -amino- α -metilglutarimida (2,5 g, 14,0 mmol) e 2-bromometil-3-nitrobenzoato de metilo (3,87 g, 14,0 mmol) em dimetilformamida (40 ml) adicionou-se trietilamina (3,14 g, 30,8 mmol). A mistura resultante foi aquecida a refluxo sob azoto durante 6 horas. A mistura foi aquecida e depois concentrada *in vacuo*. O sólido resultante foi transformado em pasta com água (50 ml) e CH_2Cl_2 , durante 30 min. A pasta foi filtrada, o sólido lavado com cloreto de metileno e seco *in vacuo* (60°C, <1 mm) para dar 2,68 g (63%) de 3-(1-oxo-4-nitroisindolin-1-il)-3-metilpiperidino-2,6-diona como um sólido branco sujo: p.f. 233-235°C; RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10,95 (s, 1H), 8,49-8,46 (d, $J=8,15\text{Hz}$, 1H), 8,13-8,09 (d, $J=7,43\text{Hz}$, 1H), 7,86-7,79 (t, $J=7,83\text{Hz}$, 1H), 5,22-5,0 (dd, $J=19,35$ e $34,6\text{Hz}$, 2H), 2,77-2,49 (m, 3H), 2,0-1,94 (m, 1H), 1,74 (s, 3H); RMN de ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$) δ 173,07, 172,27, 164,95, 143,15, 137,36, 135,19, 130,11, 129,32, 126,93, 57,57, 48,69, 28,9, 27,66, 20,6; HPLC, coluna Waters Nova-Pak C_{18} , 4 micra, 1 ml/min, 240 nm, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_3\text{PO}_4$ (aq.) a 0,1% a 20/80, 4,54 min. (99,6%). Anal. Calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_5$: C, 55,45; H, 4,32; N, 13,86. Encontrado: C, 52,16; H, 4,59; N, 12,47.

Por substituição de quantidades equivalentes de cloridrato de α -amino- α -metilglutarimida por cloridrato de α -amino- α -etilglutarimida e cloridrato de α -amino- α -propilglutarimida, obtém-se, respectivamente, 3-(1-oxo-4-

nitroisoindolin-1-il)-3-etilpiperidino-2,6-diona e 3-(1-oxo-4-nitroisoindolin-1-il)-3-propilpiperidino-2,6-diona.

EXEMPLO 13

3-(1-Oxo-4-aminoisoindolin-1-il)-3-metilpiperidino-2,6-diona

A 3-(1-oxo-4-nitroisoindolin-1-il)-3-metilpiperidino-2,6-diona (1,0 g, 3,3 mmol) foi dissolvida em metanol (500 ml) com aquecimento suave e deixada arrefecer à temperatura ambiente. A esta solução adicionou-se Pd/C a 10% (0,3 g) sob azoto. A mistura foi hidrogenada num aparelho de Parr a 344,5 KPa de hidrogénio, durante 4 horas. A mistura foi filtrada através de Celite e a Celite lavada com metanol (50 ml). O filtrado foi concentrado *in vacuo* num sólido branco sujo. O sólido foi transformado em pasta com cloreto de metileno (20 ml) durante 30 min. A pasta foi então filtrada e o sólido seco (60°C, <1 mm) para dar 0,54 g (60%) de 3-(1-oxo-4-aminoisoindolin-1-il)-3-metilpiperidino-2,6-diona como um sólido branco: p.f. 268-270°C; RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 10,85 (s, 1H), 7,19-7,13 (t, $J=7,63\text{Hz}$, 1H), 6,83-6,76 (m, 2H), 5,44 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 2,71-2,49 (m, 3H), 1,9-1,8 (m, 1H), 1,67 (s, 3H); RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ 173,7, 172,49, 168,0, 143,5, 132,88, 128,78, 125,62, 116,12, 109,92, 56,98, 46,22, 29,04, 27,77, 20,82; HPLC, coluna Waters Nova-Pak/ C_{18} , 4 micra, 1 ml/min, 240 nm, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_3\text{PO}_4$ (aq.) a 0,1% a 20/80, 1,5 min. (99,6%). Anal. Calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$: C, 61,53; H, 5,53; N, 15,38. Encontrado: C, 58,99; H, 5,48; N, 14,29.

A partir de 3-(1-oxo-4-nitroisoindolin-1-il)-3-etilpiperidino-2,6-diona e 3-(1-oxo-4-nitroisoindolin-1-il)-3-propilpiperidino-2,6-diona obtém-se similarmente 3-(1-oxo-4-aminoisoindolin-1-il)-3-etilpiperidino-2,6-diona e 3-(1-oxo-4-aminoisoindolin-1-il)-3-metilpiperidino-2,6-diona, respectivamente.

EXEMPLO 14

S-4-Amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolino-1,3-diona

A. 4-Nitro-N-etoxicarbonilftalimida

Adicionou-se cloroformato de etilo (1,89 g, 19,7 mmol), gota a gota, durante 10 min. a uma solução agitada de 3-nitroftalimida (3,0 g, 15,6 mmol) e trietilamina (1,78 g,

17,6 mmol) em dimetilformamida (20 ml), a 0-5°C, sob azoto. A mistura reaccional foi deixada aquecer à temperatura ambiente e agitada durante 4 horas. A mistura foi então lentamente adicionada a uma mistura agitada de gelo e água (60 ml). A pasta resultante foi filtrada e o sólido foi cristalizado a partir de clorofórmio (15 ml) e éter de petróleo (15 ml) para dar 3,1 g (75%) do produto como um sólido branco sujo: p.f. 100-100,5°C; RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,25 (d, $J=7,5\text{Hz}$, 1H), 8,20 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 8,03 (t, $J=7,9\text{Hz}$, 1H), 4,49 (q, $J=7,1\text{Hz}$, 2H), 1,44 (t, $J=7,2\text{Hz}$, 3H); RMN de ^{13}C (CDCl_3) 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/ C_{18} , 3,9×150 mm, 4 micra, 1 ml/min, 240 nm, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_3\text{PO}_4$ (aq.) a 0,1% a 30/70, 5,17 min. (98,11%). Anal. Calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_6$: C, 50,00; H, 3,05; N, 10,60. Encontrado: C, 50,13; H, 2,96; N, 10,54.

B. N-(4-Nitroftaloíl)-L-glutamina de t-butilo

Uma mistura agitada de 4-nitro-N-etoxicarbonilftalimida (1,0 g, 3,8 mmol), cloridrato de éster de t-butilo de L-glutamina (0,90 g, 3,8 mmol) e trietilamina (0,54 g, 5,3 mmol) em tetra-hidrofurano (30 ml) foi aquecida a refluxo durante 24 horas. O tetra-hidrofurano foi removido *in vacuo* e o resíduo foi dissolvido em cloreto de metileno (50 ml). A solução de cloreto de metileno foi lavada com água (2×15 ml), salmoura (15 ml) e depois seca (sulfato de sódio). O solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo foi purificado por cromatografia "flash" (cloreto de metileno:acetato de etilo a 7:3) para dar 0,9 g (63%) de um material vítreo: RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,15 (d, $J=7,9\text{Hz}$, 2H), 7,94 (t, $J=7,8\text{Hz}$, 1H), 5,57 (largo, 2H), 4,84 (dd, $J=5,1$ e $9,7\text{Hz}$, 1H), 2,53-2,30 (m, 4H), 1,43 (s, 9H); HPLC, Waters Nova-Pak/ C_{18} , 3,9×150 mm, 4 micra, 1 ml/min, 240 nm, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_3\text{PO}_4$ (aq.) a 0,1% a 30/70, 6,48 min. (99,68%); Análise Quiral, Daicel Chiral Pak AD, 0,4×25 cm, 1 ml/min, 240 nm, 5,32 min. (99,39%); Anal. Calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_7$: C, 54,11; H, 5,08; N, 11,14. Encontrado: C, 54,21; H, 5,08; N, 10,85.

C. N-(4-Nitroftaloíl)-L-glutamina

O gás de cloreto de hidrogénio foi borbulhado numa solução agitada a 5°C de N-(4-nitroftaloíl)-L-glutamina de

t-butilo (5,7 g, 15,1 mmol) em cloreto de metileno (100 ml), durante 25 min. A mistura foi então agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. Adicionou-se éter (50 ml) e a mistura resultante foi agitada durante 30 min. A pasta resultante foi filtrada para dar 4,5 g de produto em bruto como um sólido, que foi directamente utilizado na reacção seguinte: RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 8,36 (dd, $J=0,8$ e $8,0\text{Hz}$, 1H), 8,24 (dd, $J=0,8$ e $7,5\text{Hz}$, 1H), 8,11 (t, $J=7,9\text{Hz}$, 1H), 7,19 (largo, 1H), 6,72 (largo, 1H), 4,80 (dd, $J=3,5$ e $8,8\text{Hz}$, 1H), 2,30-2,10 (m, 4H).

D. (S)-2-(2,6-Dioxo(piperidin-3-il)-4-nitroisoindolino-1,3-diona

Uma suspensão agitada de N-(4-nitroftaloíl)-L-glutamina (4,3 g, 13,4 mmol) em cloreto de metileno anidro (170 ml) foi arrefecida a -40°C (IPA/banho de gelo seco). O cloreto de tionilo (1,03 ml, 14,5 mmol) foi adicionado, gota a gota, à mistura seguido por piridina (1,17 ml, 14,5 mmol). Após 30 minutos, adicionou-se trietilamina (2,06 ml, 14,8 mmol) e a mistura foi agitada a -30 a -40°C , durante 3 horas. A mistura foi deixada aquecer à temperatura ambiente, filtrada e lavada com cloreto de metileno para dar 2,3 g (57%) do produto em bruto. A recristalização a partir de acetona (300 ml) deu 2 g do produto como um sólido branco: p.f. $259,0$ - $284,0^\circ\text{C}$ (dec.); RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 11,19 (s, 1H), 8,34 (d, $J=7,8\text{Hz}$, 1H), 8,23 (d, $J=7,1\text{Hz}$, 1H), 8,12 (t, $J=7,8\text{Hz}$, 1H), 5,25-5,17 (dd, $J=5,2$ e $12,7\text{Hz}$, 1H), 2,97-2,82 (m, 1H), 2,64-2,44 (m, 2H), 2,08-2,05 (m, 1H); RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) 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/ C_{18} , $3,9 \times 150$ mm, 4 micra, 1 ml/min, 240 nm, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_3\text{PO}_4$ (aq.) a 0,1% a 10/90, 4,27 min. (99,63%); Anal. Calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_6$: C, 51,49; H, 2,99; N, 13,86. Encontrado: C, 51,67; H, 2,93; N, 13,57.

E. S-4-Amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolino-1,3-diona

Uma mistura de (S)-3-(4'-nitroftalimido)piperidino-2,6-diona (0,76 g, 2,5 mmol) e Pd/C a 10% (0,3 g) em acetona (200 ml) foi hidrogenada num aparelho de Parr-Shaker a 344,5 KPa de hidrogénio, durante 24 horas. A mistura foi filtrada através de Celite e o filtrado foi concentrado

in vacuo. O resíduo sólido foi transformado em pasta com acetato de etilo quente durante 30 min. e filtrado para dar 0,47 g (69%) do produto como um sólido amarelo: p.f. 309-310°C; RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 11,10 (s, 1H), 7,47 (dd, $J=7,2$ e 8,3Hz, 1H), 7,04-6,99 (dd, $J=6,9$ e 8,3Hz, 2H), 6,53 (s, 2H), 5,09-5,02 (dd, $J=5,3$ e 12,4Hz, 1H), 2,96-2,82 (m, 1H), 2,62-2,46 (m, 2H), 2,09-1,99 (m, 1H); RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) 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/ C_{18} , 3,9×150 mm, 4 micra, 1 ml/min, 240 nm, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_3\text{PO}_4$ (aq.) a 0,1% a 15/85, 4,99 min. (98,77%); Análise Quiral, Daicel Chiral Pak AD, 0,46×25 cm, 1 ml/min, 240 nm, Hexano/IPA a 30/70, 9,55 min. (1,32%), 12,55 min. (97,66%); Anal. Calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4$: C, 57,14; H, 4,06; N, 15,38. Encontrado: C, 57,15; H, 4,15; N, 14,99.

EXEMPLO 15

R-4-Amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolino-1,3-diona

A. *N*-(4-Nitroftaloíl)-*D*-glutamina de *t*-butilo

Uma mistura agitada de 4-nitro-*N*-etoxicarbonilftalimida (5,9 g, 22,3 mmol), éster de *t*-butilo de *D*-glutamina (4,5 g, 22,3 mmol) e trietilamina (0,9 g, 8,9 mmol) em tetra-hidrofurano (100 ml) foi mantida em refluxo durante 24 horas. A mistura foi diluída com cloreto de metileno (100 ml) e lavada com água (2×50 ml), salmoura (50 ml) e depois seca. O solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo foi purificado por cromatografia "flash" (CH_3OH a 2% em cloreto de metileno) para dar 6,26 g (75%) do produto como um material vítreo: RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,12 (d, $J=7,5\text{Hz}$, 2H), 7,94 (dd, $J=7,9$ e 9,1Hz, 1H), 5,50 (largo, 1H), 5,41 (largo, 1H), 4,85 (dd, $J=5,1$ e 9,8Hz, 1H), 2,61-2,50 (m, 2H), 2,35-2,27 (m, 2H), 1,44 (s, 9H); RMN de ^{13}C (CDCl_3) δ 173,77, 167,06, 165,25, 162,51, 145,07, 135,56, 133,78, 128,72, 127,27, 123,45, 83,23, 53,18, 32,27, 27,79, 24,42; HPLC, Waters Nova-Pak/ C_{18} , 3,9×150 mm, 4 micra, 1 ml/min, 240 nm, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_3\text{PO}_4$ (aq.) a 0,1% a 25/75, 4,32 min. (99,74%); Análise Quiral, Daicel Chiral Pak AD, 0,46×25 cm, 1 ml/min, 240 nm, Hexano/IPA a 55/45, 5,88 min. (99,68%); Anal. Calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_7$: C, 54,11; H, 5,08; N, 11,14. Encontrado: C, 54,25; H, 5,12; N, 10,85.

B. N-(4-Nitroftaloíl)-D-glutamina

O gás de cloreto de hidrogénio foi borbulhado numa solução agitada a 5°C de N-(4-nitroftaloíl)-D-glutamina de t-butilo (5,9 g, 15,6 mmol) em cloreto de metileno (100 ml), durante 1 hora e depois agitado à temperatura ambiente durante outra hora. Adicionou-se éter (100 ml) e agitou-se durante mais 30 minutos. A mistura foi filtrada, o sólido foi lavado com éter (60 ml) e seco (40°C, <1 mmHg) para dar 4,7 g (94%) do produto: RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 8,33 (d, J=7,8Hz, 1H), 8,22 (d, J=7,2Hz, 1H), 8,11 (t, J=7,8Hz, 1H), 7,19 (largo, 1H), 6,72 (largo, 1H), 4,81 (dd, J=4,6 e 9,7Hz, 1H), 2,39-2,12 (m, 4H); RMN de ¹³C (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.

C. (R)-2-(2,6-Dioxo(piperidin-3-il)-4-nitroisindolino-1,3-diona

Uma suspensão agitada de N-(4'-nitroftaloíl)-D-glutamina (4,3 g, 13,4 mmol) em cloreto de metileno anidro (170 ml) foi arrefecida a -40°C com isopropanol/banho de gelo seco. O cloreto de tionilo (1,7 g, 14,5 mmol) foi adicionado, gota a gota, seguido por piridina (1,2 g, 14,5 mmol). Após 30 min., adicionou-se trietilamina (1,5 g, 14,8 mmol) e a mistura foi agitada a -30 a -40°C, durante 3 horas. A mistura foi filtrada, o sólido lavado com cloreto de metileno (50 ml) e seco (60°C, <1 mmHg) para dar 2,93 g do produto. Obtiveram-se outros 0,6 g do produto a partir do filtrado de cloreto de metileno. As duas fracções foram combinadas (3,53 g) e recristalizadas a partir de acetona (450 ml) para dar 2,89 g (71%) do produto como um sólido branco: p.f. 256,5-257,5°C; RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 11,18 (s, 1H), 8,34 (dd, J=0,8 e 7,9Hz, 1H), 8,23 (dd, J=0,8 e 7,5Hz, 1H), 8,12 (t, J=7,8Hz, 1H), 5,22 (dd, J=5,3 e 12,8Hz, 1H), 2,97-2,82 (m, 1H), 2,64-2,47 (m, 2H), 2,13-2,04 (m, 1H); RMN de ¹³C (DMSO-d₆) δ 172,66, 169,44, 165,14, 162,48, 144,41, 136,76, 132,98, 128,83, 127,25, 122,52, 49,41, 30,83, 21,70; HPLC, Waters Nova-Pak/C₁₈, 3,9×150 mm, 4 micra, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ (aq.) a 0,1% a 10/90, 3,35 min. (100%); Anal. Calc. para C₁₃H₉N₃O₆: C, 51,49; H, 2,99; N, 13,86. Encontrado: C, 51,55; H, 2,82; N, 13,48.

D. (R)-4-Amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolino-1,3-diona

Uma mistura de (R)-3-(4'-nitroftalimido)piperidino-2,6-diona (1,0 g, 3,3 mmol) e Pd/C a 10% (0,2 g) em acetona (250 ml) foi hidrogenada num aparelho de Parr-Shaker a 344,5 KPa de hidrogénio, durante 4 horas. A mistura foi filtrada através de Celite e o filtrado foi concentrado *in vacuo*. O sólido amarelo resultante foi transformado em pasta com acetato de etilo quente (20 ml) durante 30 min. para dar após filtração e secagem 0,53 g (59%) do produto como um sólido amarelo: p.f. 307,5-309,5°C; RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 11,06 (s, 1H), 7,47 (dd, J=7,0 e 8,4Hz, 1H), 7,02 (dd, J=4,6 e 8,4Hz, 2H), 6,53 (s, 2H), 5,07 (dd, J=5,4 e 12,5Hz, 1H), 2,95-2,84 (m, 1H), 2,62-2,46 (m, 2H), 2,09-1,99 (m, 1H); RMN de ^{13}C (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, 3,9×150 mm, 4 micra, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ (aq.) a 0,1% a 10/90, 3,67 min. (99,68%); Análise Quiral, Daicel Chiral Pak AD, 0,46×25 cm, 1 ml/min, 240 nm, Hexano/IPA a 30/70, 7,88 min. (97,48%); Anal. Calc. para C₁₃H₁₁N₃O₄: C, 57,14; H, 4,06; N, 15,38. Encontrado: C, 57,34; H, 3,91; N, 15,14.

EXEMPLO 16

3-(4-Amino-1-oxoisoindolin-2-il)piperidino-2,6-diona

A. 2-Bromometil-3-nitrobenzoato de metilo

Uma mistura agitada de 2-metil-3-nitrobenzoato de metilo (14,0 g, 71,7 mmol) e N-bromossuccinimida (15,3 g, 86,1 mmol) em tetracloreto de carbono (200 ml) foi aquecida sob refluxo suave durante 15 horas com uma lâmpada de luz de 100 W situada a 2 cm brilhando sobre o balão. A mistura foi filtrada e o sólido foi lavado com cloreto de metileno (50 ml). O filtrado foi lavado com água (2×100 ml), salmoura (100 ml) e seco. O solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo foi purificado por cromatografia "flash" (hexano/acetato de etilo, 8/2) para dar 19 g (96%) do produto como um sólido amarelo: p.f. 70,0-71,5°C; RMN de ^1H (CDCl₃) δ 8,12-8,09 (dd, J=1,3 e 7,8Hz, 1H), 7,97-7,94 (dd, J=1,3 e 8,2Hz, 1H), 7,54 (t, J=8,0Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,00 (s, 3H); RMN de ^{13}C (CDCl₃) δ 165,85, 150,58, 134,68, 132,38, 129,08, 127,80, 53,06, 22,69; HPLC,

Water Nova-Pak/C₁₈, 3,9×150 mm, 4 micra, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ (aq.) a 0,1% a 40/60, 7,27 min. (98,92%); Anal. Calc. para C₉H₈NO₄Br: C, 39,44; H, 2,94; N, 5,11; Br, 29,15. Encontrado: C, 39,46; H, 3,00; N, 5,00; Br, 29,11.

B. N-(1-Oxo-4-nitroisoindolin-2-il)-L-glutamina de t-butilo

Adicionou-se, gota a gota, trietilamina (2,9 g, 28,6 mmol) a uma mistura agitada de 2-bromometil-3-nitrobenzoato de metilo (3,5 g, 13,0 mmol) e cloridrato de éster de t-butilo de L-glutamina (3,1 g, 13,0 mmol) em tetra-hidrofurano (90 ml). A mistura foi aquecida a refluxo durante 24 horas. À mistura arrefecida adicionou-se cloreto de metileno (150 ml) e a mistura foi lavada com água (2×40 ml), salmoura (40 ml) e seca. O solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo foi purificado por cromatografia "flash" (CH₃OH a 3% em cloreto de metileno) para dar 2,84 g (60%) de produto em bruto que foi utilizado directamente na reacção seguinte: RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,40 (d, J=8,1Hz, 1H), 8,15 (d, J=7,5Hz, 1H), 7,71 (t, J=7,8Hz, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 5,12 (d, J=19,4Hz, 1H), 5,04-4,98 (m, 1H), 4,92 (d, J=19,4Hz, 1H), 2,49-2,22 (m, 4H), 1,46 (s, 9H); HPLC, Waters Nova-Pak/C₁₈, 3,9×150 mm, 4 micra, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ (aq.) a 0,1% a 25/75, 6,75 min. (99,94%).

C. N-(1-Oxo-4-nitroisoindolin-2-il)-L-glutamina

O gás de cloreto de hidrogénio foi borbuhlado numa solução agitada a 5°C de N-(1-oxo-4-nitroisoindolin-2-il)-L-glutamina de t-butilo (3,6 g, 9,9 mmol) em cloreto de metileno (60 ml), durante 1 hora. A mistura foi então agitada à temperatura ambiente durante outra hora. Adicionou-se éter (40 ml) e a mistura resultante foi agitada durante 30 minutos. A pasta foi filtrada, lavada com éter e seca para dar 3,3 g do produto: RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 8,45 (d, J=8,1Hz, 1H), 8,15 (d, J=7,5Hz, 1H), 7,83 (t, J=7,9Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,84-4,78 (dd, J=4,8 e 10,4Hz, 1H), 2,34-2,10 (m, 4H); RMN de ¹³C (DMSO-d₆) δ 173,03, 171,88, 165,96, 143,35, 137,49, 134,77, 130,10, 129,61, 126,95, 53,65, 48,13, 31,50, 24,69; Anal. Calc. para C₁₃H₁₃N₃O₆: C, 50,82; H, 4,26; N, 13,68. Encontrado: C, 50,53; H, 4,37; N, 13,22.

D. (S)-3-(1-Oxo-4-nitroisoindolin-2-il)piperidino-2,6-diona

Uma mistura em suspensão agitada de N-(1-oxo-4-nitroisoindolin-2-il)-L-glutamina (3,2 g, 10,5 mmol) em cloreto de metileno anidro (150 ml) foi arrefecida a -40°C com isopropanol/banho de gelo seco. O cloreto de tionilo (0,82 ml, 11,3 mmol) foi adicionado, gota a gota, à mistura arrefecida seguido por piridina (0,9 g, 11,3 mmol). Após 30 minutos, adicionou-se trietilamina (1,2 g, 11,5 mmol) e a mistura foi agitada a -30 a -40°C , durante 3 horas. A mistura foi vertida em água gelada (200 ml) e a fase aquosa foi extractada com cloreto de metileno (40 ml). A solução de cloreto de metileno foi lavada com água (2×60 ml), salmoura (60 ml) e seca. O solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo sólido foi transformado em pasta com acetato de etilo (20 ml) para dar 2,2 g (75%) do produto como um sólido branco: p.f. 285°C ; RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 11,04 (s, 1H), 8,49-8,45 (dd, $J=0,8$ e $8,2\text{Hz}$, 1H), 8,21-8,17 (dd, $J=7,3\text{Hz}$, 1H), 7,84 (t, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 5,23-5,15 (dd, $J=4,9$ e $13,0\text{Hz}$, 1H), 4,96 (dd, $J=19,3$ e $32,4\text{Hz}$, 2H), 3,00-2,85 (m, 1H), 2,64-2,49 (m, 2H), 2,08-1,98 (m, 1H); RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ 172,79, 170,69, 165,93, 143,33, 137,40, 134,68, 130,15, 129,60, 127,02, 51,82, 48,43, 31,16, 22,23; HPLC, Waters Nova-Pak/ C_{18} , $3,9 \times 150$ mm, 4 micra, 1 ml/min, 240 nm, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_3\text{PO}_4$ (aq.) a 0,1% a 20/80, 3,67 min. (100%); Anal. Calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_5$: C, 53,98; H, 3,83; N, 14,53. Encontrado: C, 53,92; H, 3,70; N, 14,10.

E. (S)-3-(1-Oxo-4-aminoisoindolin-2-il)piperidino-2,6-diona

Uma mistura de (S)-3-(1-oxo-4-nitroisoindolin-2-il)-piperidino-2,6-diona (1,0 g, 3,5 mmol) e Pd/C a 10% (0,3 g) em metanol (600 ml) foi hidrogenada num aparelho de Parr-Shaker a 344,5 KPa de hidrogénio, durante 5 horas. A mistura foi filtrada através de Celite e o filtrado foi concentrado *in vacuo*. O sólido foi transformado em pasta com acetato de etilo quente durante 30 min., filtrado e seco para dar 0,46 g (51%) do produto como um sólido branco: p.f. $235,5-239^{\circ}\text{C}$; RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 11,01 (s, 1H), 7,19 (t, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 6,90 (d, $J=7,3\text{Hz}$, 1H), 6,78 (d, $J=7,8\text{Hz}$, 1H), 5,42 (s, 2H), 5,12 (dd, $J=5,1$ e $13,1\text{Hz}$, 1H), 4,17 (dd, $J=17,0$ e $28,8\text{Hz}$, 2H), 2,92-2,85 (m, 1H), 2,64-2,49 (m, 1H), 2,34-2,27 (m, 1H), 2,06-1,99 (m, 1H); RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ 172,85, 171,19,

168,84, 143,58, 132,22, 128,79, 125,56, 116,37, 110,39, 51,48, 45,49, 31,20, 22,74; HPLC, Waters Nova-Pak/C₁₈, 3,9×150 mm, 4 micra, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ (aq.) a 0,1% a 10/90, 0,96 min. (100%); Análise Quiral, Daicel Chiral Pak AD, Hexano/IPA a 40/60, 6,60 min. (99,42%); Anal. Calc. para C₁₃H₁₃N₃O₃: C, 60,23; H, 5,05; N, 16,21. Encontrado: C, 59,96; H, 4,98; N, 15,84.

EXEMPLO 17

3-(4-Amino-1-oxoisoindolin-2-il)-3-metilpiperidino-2,6-diona

A. N-Benziloxicarbonil-3-amino-3-metilpiperidino-2,6-diona

Uma mistura agitada de N-benziloxicarbonil- α -metil-isoglutamina (11,3 g, 38,5 mmol), 1,1'-carbonildi-imidazolo (6,84 g, 42,2 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (0,05 g) em tetra-hidrofurano (125 ml) foi aquecida a refluxo sob azoto, durante 19 horas. A mistura reaccional foi concentrada *in vacuo* para um óleo. O óleo foi transformado em pasta com água (50 ml), durante 1 hora, depois filtrado, lavado com água e seco ao ar para dar 7,15 g de sólido branco. O produto em bruto foi purificado por cromatografia "flash" (acetato de etilo: cloreto de metileno a 2:8) para dar 6,7 g (63%) do produto como um sólido branco: p.f. 151-152°C; RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,24 (s, 1H), 7,35 (s, 5H), 5,6 (s, 1H), 5,09 (s, 2H), 2,82-2,53 (m, 3H), 2,33-2,26 (m, 1H), 1,56 (s, 3H); RMN de ¹³C (CDCl₃) δ 174,4, 172,4, 154,8, 136,9, 128,3, 127,8, 127,7, 65,3, 54,6, 29,2, 29,0, 22,18; HPLC, coluna Waters Nova-Pak/C₁₈, 4 micra, 3,9×150 mm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ (aq.) a 20/80, 6,6 min. (100%); Anal. Calc. para C₁₄H₁₆N₂O₄. Teoria: C, 60,86; H, 5,84; N, 10,14. Encontrado: C, 60,94; H, 5,76; N, 10,10.

B. 3-Amino-3-metilpiperidino-2,6-diona

A N-benziloxicarbonil-3-amino-3-metilpiperidino-2,6-diona (3,0 g, 10,9 mmol) foi dissolvida em etanol (270 ml) com aquecimento suave e depois arrefecida à temperatura ambiente. A esta solução juntou-se HCl 4N (7 ml) seguido por Pd/C a 10% (0,52 g). Hidrogenou-se a mistura sob 344,5 KPa de hidrogénio durante 3 horas. À mistura juntou-se então água (65 ml) para dissolver o produto. A mistura foi filtrada através de uma

almofada de Celite e a almofada de Celite lavada com água (100 ml). O filtrado foi concentrado *in vacuo* para um resíduo sólido. Este sólido foi transformado em pasta com etanol (50 ml), durante 30 min. Filtrou-se a pasta para dar 3,65 g (94%) do produto como um sólido branco: RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 11,25 (s, 1H), 8,9 (s, 3H), 2,87-2,57 (m, 2H), 2,35-2,08 (m, 2H), 1,54 (s, 3H); HPLC (coluna Waters Nova-Pak/ C_{18} , 4 micra, 1 ml/min, 240 nm, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_3\text{PO}_4$ (aq.) a 15/85, 1,07 min., 100%).

C. 3-Metil-3-(4-nitro-1-oxoisoindolin-2-il)piperidino-2,6-diona

A uma mistura agitada de cloridrato de α -amino- α -metilglutarimida (2,5 g, 14,0 mmol) e 2-bromometil-3-nitrobenzoato de metilo (3,87 g, 14 mmol) em dimetilformamida (40 ml) adicionou-se trietilamina (3,14 g, 30,8 mmol) sob azoto. A mistura foi aquecida a refluxo durante 6 horas. A mistura foi arrefecida e depois concentrada *in vacuo*. O resíduo sólido foi transformado em pasta com água (50 ml) e cloreto de metileno, durante 30 min. A pasta foi filtrada e o sólido lavado com cloreto de metileno e seco (60°C, <1 mm). A recristalização a partir de metanol (80 ml) deu 0,63 g (15%) do produto como um sólido branco sujo: p.f. 195-197°C; RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 10,95 (s, 1H), 8,49-8,46 (d, $J=8,2\text{Hz}$, 1H), 8,13-8,09 (d, $J=7,4\text{Hz}$, 1H), 7,86-7,79 (t, $J=7,8\text{Hz}$, 1H), 5,22-5,0 (dd, $J=19,4$ e $34,6\text{Hz}$, 2H), 2,77-2,49 (m, 3H), 2,0-1,94 (m, 1H), 1,74 (s, 3H); RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) δ 173,1, 172,3, 165,0, 143,2, 137,4, 135,2, 130,1, 129,3, 126,9, 57,6, 48,7, 28,9, 27,7, 20,6; HPLC (coluna Waters Nova-Pak/ C_{18} , 4 micra, 1 ml/min, 240 nm, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_3\text{PO}_4$ (aq.) a 20/80, 4,54 min., 99,6%); Anal. Calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_5$: C, 55,45; H, 4,32; N, 13,86. Encontrado: C, 55,30; H, 4,48; N, 13,54.

D. 3-Metil-3-(4-amino-1-oxoisoindolin-2-il)piperidino-2,6-diona

A 3-metil-3-(4-nitro-1-oxoisoindolin-2-il)piperidino-2,6-diona (1,0 g, 3,3 mmol) foi dissolvida em metanol (500 ml) com aquecimento suave e depois arrefecida à temperatura ambiente. A esta solução adicionou-se Pd/C a 10% (0,3 g) sob azoto. A mistura foi hidrogenada num aparelho de Parr-Shaker a 344,5 KPa de hidrogénio, durante 4 horas. A mistura foi filtrada através de almofada de Celite e a almofada de Celite lavada com metanol (50 ml). O filtrado foi concentrado *in*

vacuo para um sólido branco sujo. O sólido foi transformado em pasta com cloreto de metileno (20 ml), durante 30 min. A pasta foi filtrada e o sólido seco (60°C, <1 mm). O sólido foi recristalizado em metanol (3 vezes, 100 ml/vez) para dar 0,12 g (13,3%) do produto como um sólido branco: p.f. 289-292°C; RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 10,85 (s, 1H), 7,19-7,13 (t, J=7,6Hz, 1H), 6,83-6,76 (m, 2H), 5,44 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 2,71-2,49 (m, 3H), 1,9-1,8 (m, 1H), 1,67 (s, 3H); RMN de ¹³C (DMSO-d₆) δ 173,7, 172,5, 168,0, 143,5, 132,9, 128,8, 125,6, 116,1, 109,9, 57,0, 46,2, 29,0, 27,8, 20,8; HPLC (coluna Waters Nova-Pak/C₁₈, 4 micra, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ (aq.) a 20/80, 1,5 min., 99,6%); Anal. Calc. para C₁₄H₁₅N₃O₃: C, 61,53; H, 5,53; N, 15,38. Encontrado: C, 61,22; H, 5,63; N, 15,25.

EXEMPLO 18

Os comprimidos, contendo cada 50 mg de 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-aminoisoindolina, podem ser preparados da forma seguinte:

Constituintes (para 1000 comprimidos)	
1,3-dioxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-aminoisoindolina	50,0 g
lactose	50,7 g
amido de trigo	7,5 g
polietilenoglicol 6000	5,0 g
talco	5,0 g
estearato de magnésio	1,8 g
água desmineralizada	q.b.

Os ingredientes sólidos são primeiramente passados através de um peneiro de 0,6 mm de abertura de malha. O ingrediente activo, lactose, talco, estearato de magnésio e metade do amido são então misturados. A outra metade do amido é suspensa em 40 ml de água e esta suspensão é adicionada a uma solução em ebulição do polietilenoglicol em 100 ml de água. A pasta resultante é adicionada às substâncias pulverulentas e a mistura é granulada, se necessário com a adição de água. O granulado é seco durante a noite a 35°C, passado através de um peneiro de 1,2 mm de abertura de malha e comprimido para formar comprimidos de aproximadamente 6 mm de diâmetro que são côncavos nas duas faces.

EXEMPLO 19

Os comprimidos, contendo cada 100 mg de 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-aminoisoindolina, podem ser preparados da forma seguinte:

Constituintes (para 1000 comprimidos)	
1,3-dioxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-aminoisoindolina	100,0 g
lactose	100,0 g
amido de trigo	47,0 g
estearato de magnésio	3,0 g

Todos os ingredientes sólidos são primeiramente passados através de um peneiro de 0,6 mm de abertura de malha. O ingrediente activo, lactose, estearato de magnésio e metade do amido são então misturados. A outra metade do amido é suspensa em 40 ml de água e esta suspensão é adicionada a 100 ml de água em ebulição. A pasta resultante é adicionada às substâncias pulverulentas e a mistura é granulada, se necessário com a adição de água. O granulado é seco durante a noite a 35°C, passado através de um peneiro de 1,2 mm de abertura de malha e comprimido para formar comprimidos de aproximadamente 6 mm de diâmetro que são côncavos nas duas faces.

EXEMPLO 20

Os comprimidos para mastigar, contendo cada 75 mg de 1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-aminoisoindolina, podem ser preparados da forma seguinte:

Composição (para 1000 comprimidos)	
1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-aminoisoindolina	75,0 g
manitol	230,0 g
lactose	150,0 g
talco	21,0 g
glicina	12,5 g
ácido esteárico	10,0 g
sacarina	1,5 g
solução de gelatina a 5%	q.b.

Todos os ingredientes sólidos são primeiramente passados através de um peneiro de 0,25 mm de abertura de malha. O manitol e a lactose são misturados, granulados com a adição de solução de gelatina, passados através de um peneiro de 2

mm de abertura de malha, secos a 50°C e passados de novo através de um peneiro de 1,7 mm de abertura de malha. A 1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-aminoisoindolina, a glicina e a sacarina são cuidadosamente misturadas, junta-se o manitol, o granulado de lactose, o ácido esteárico e o talco e o todo é cuidadosamente misturado e comprimido para formar comprimidos de cerca de 10 mm de diâmetro que são côncavos nas duas faces e têm uma ranhura de corte na face superior.

EXEMPLO 21

Os comprimidos, contendo cada 10 mg de 1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-aminoisoindolina, podem ser preparados da forma seguinte:

Composição (para 1000 comprimidos)	
1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-aminoisoindolina	10,0 g
lactose	328,5 g
amido de milho	17,5 g
polietilenoglicol 6000	5,0 g
talco	25,0 g
estearato de magnésio	4,0 g
água desmineralizada	q.b.

Os ingredientes sólidos são primeiramente passados através de um peneiro de 0,6 mm de abertura de malha. Em seguida, o ingrediente imida activo, lactose, talco, estearato de magnésio e metade do amido são intimamente misturados. A outra metade do amido é suspensa em 65 ml de água e esta suspensão é adicionada a uma solução ebuliente do polietilenoglicol em 260 ml de água. A pasta resultante é adicionada às substâncias pulverulentas e o todo é misturado e granulado, se necessário com a adição de água. O granulado é seco durante a noite a 35°C, passado através de um peneiro de 1,2 mm de abertura de malha e comprimido para formar comprimidos de aproximadamente 10 mm de diâmetro que são côncavos nas duas faces e têm uma ranhura de corte na face superior.

EXEMPLO 22

As cápsulas de gelatina dura, contendo cada 100 mg de 1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-aminoisoindolina, podem ser preparadas da forma seguinte:

Composição (para 1000 cápsulas)	
1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-aminoisoindolina	100,0 g
celulose microcristalina	30,0 g
laurilsulfato de sódio	2,0 g
estearato de magnésio	8,0 g

O laurilsulfato de sódio é peneirado na 1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-aminoisoindolina através de um peneiro de 0,2 mm de abertura de malha e os dois componentes são intimamente misturados durante 10 minutos. A celulose microcristalina é então adicionada através de um peneiro de 0,9 mm de abertura de malha e o todo é de novo intimamente misturado, durante 10 minutos. Finalmente, adiciona-se o estearato de magnésio através de um peneiro de 0,8 mm de abertura e, após mistura durante mais 3 minutos, a mistura é introduzida em porções de 140 mg cada em cápsulas de gelatina dura tamanho 0 (alongadas).

EXEMPLO 23

Uma solução injectável ou para perfusão a 0,2% pode ser preparada, por exemplo, da forma seguinte:

1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-aminoisoindolina	5,0 g
cloreto de sódio	22,5 g
tampão de fosfato pH 7,4	300,0 g
água desmineralizada	até 2500,0 ml

A 1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-aminoisoindolina é dissolvida em 1000 ml de água e filtrada através de um microfiltro. Adiciona-se a solução tampão e o todo é completado para 2500 ml com água. Para preparar formas de dose unitária, introduzem-se porções de 1,0 ou 2,5 ml cada em ampolas de vidro (cada uma contendo, respectivamente, 2,0 ou 5,0 mg de imida).

EXEMPLO 24

Os comprimidos, contendo cada 50 mg de 1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4,5,6,7-tetrafluoroisoindolina, podem ser preparados da forma seguinte:

Constituintes (para 1000 comprimidos)	
1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4,5,6,7-tetrafluoroisoindolina	50,0 g
lactose	50,7 g
amido de trigo	7,5 g
polietilenoglicol 6000	5,0 g
talco	5,0 g
estearato de magnésio	1,8 g
água desmineralizada	q.b.

Os ingredientes sólidos são primeiramente passados através de um peneiro de 0,6 mm de abertura de malha. O ingrediente activo, lactose, talco, estearato de magnésio e metade do amido são então misturados. A outra metade do amido é suspensa em 40 ml de água e esta suspensão é adicionada a uma solução em ebulição do polietilenoglicol em 100 ml de água. A pasta resultante é adicionada às substâncias pulverulentas e a mistura é granulada, se necessário com a adição de água. O granulado é seco durante a noite a 35°C, passado através de um peneiro de 1,2 mm de abertura de malha e comprimido para formar comprimidos de aproximadamente 6 mm de diâmetro que são côncavos nas duas faces.

EXEMPLO 25

Os comprimidos, contendo cada 100 mg de 1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4,5,6,7-tetracloroisoindolina, podem ser preparados da forma seguinte:

Constituintes (para 1000 comprimidos)	
1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4,5,6,7-tetracloroisoindolina	100,0 g
lactose	100,0 g
amido de trigo	47,0 g
estearato de magnésio	3,0 g

Todos os ingredientes sólidos são primeiramente passados através de um peneiro de 0,6 mm de abertura de malha. O ingrediente activo, lactose, estearato de magnésio e metade do amido são então misturados. A outra metade do amido é suspensa em 40 ml de água e esta suspensão é adicionada a 100 ml de água em ebulição. A pasta resultante é adicionada às substâncias pulverulentas e a mistura é granulada, se necessário com a adição de água. O granulado é seco durante a noite a 35°C, passado através de um peneiro de 1,2 mm de abertura de malha e comprimido para formar comprimidos de aproximadamente 6 mm de diâmetro que são côncavos nas duas faces.

EXEMPLO 26

Os comprimidos para mastigar, contendo cada 75 mg de 1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4,5,6,7-tetrafluoroisoindolina, podem ser preparados da forma seguinte:

Composição (para 1000 comprimidos) (Referência)	
1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4,5,6,7-tetrafluoroisoindolina	75,0 g
manitol	230,0 g
lactose	150,0 g
talco	21,0 g
glicina	12,5 g
ácido esteárico	10,0 g
sacarina	1,5 g
solução de gelatina a 5%	q.b.

Todos os ingredientes sólidos são primeiramente passados através de um peneiro de 0,25 mm de abertura de malha. O manitol e a lactose são misturados, granulados com a adição de solução de gelatina, passados através de um peneiro de 2 mm de abertura de malha, secos a 50°C e de novo passados através de um peneiro de 1,7 mm de abertura de malha. A 1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4,5,6,7-tetrafluoroisoindolina, a glicina e a sacarina são cuidadosamente misturadas, adiciona-se o manitol, o granulado de lactose, o ácido esteárico e o talco e o todo é cuidadosamente misturado e comprimido para formar comprimidos de cerca de 10 mm de diâmetro que são côncavos nas duas faces e têm uma ranhura de corte na face superior.

EXEMPLO 27

Os comprimidos, contendo cada 10 mg de 1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4,5,6,7-tetrametilisoindolina, podem ser preparados da forma seguinte:

Composição (para 1000 comprimidos)	
1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4,5,6,7-tetrametilisoindolina	10,0 g
lactose	328,5 g
amido de milho	17,5 g
polietilenoglicol 6000	5,0 g
talco	25,0 g
estearato de magnésio	4,0 g
água desmineralizada	q.b.

Os ingredientes sólidos são primeiramente passados através de um peneiro de 0,6 mm de abertura de malha. Em seguida, o ingrediente imida activo, lactose, talco, estearato de magnésio e metade do amido são intimamente misturados. A outra metade do amido é suspensa em 65 ml de água e junta-se esta suspensão a uma solução em ebulição do polietilenoglicol em 260 ml de água. A pasta resultante é adicionada às substâncias pulverulentas e o todo é misturado e granulado, se necessário com adição de água. O granulado é seco durante a noite a 35°C, passado através de um peneiro de 1,2 mm de abertura de malha e comprimido para formar comprimidos de aproximadamente 10 mm de diâmetro que são côncavos nas duas faces e têm uma ranhura de corte na face superior.

EXEMPLO 28

As cápsulas de gelatina dura, contendo cada 100 mg de 1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4,5,6,7-tetrametoxiisoindolina, podem ser preparadas da forma seguinte:

Composição (para 1000 cápsulas) (Referência)	
1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4,5,6,7-tetrametoxi-isoindolina	100,0 g
celulose microcristalina	30,0 g
laurilsulfato de sódio	2,0 g
estearato de magnésio	8,0 g

O laurilsulfato de sódio é peneirado na 1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4,5,6,7-tetrametoxi-isoindolina através de um peneiro de 0,2 mm de abertura de malha e os dois componentes são intimamente misturados durante 10 minutos. A celulose microcristalina é então adicionada através de um peneiro de 0,9 mm de abertura de malha e o todo é de novo intimamente misturado, durante 10 minutos. Finalmente, adiciona-se o estearato de magnésio através de um peneiro de 0,8 mm de abertura e, após mistura durante mais 3 minutos, a mistura é introduzida em porções de 140 mg cada em cápsulas de gelatina dura tamanho 0 (alongadas).

EXEMPLO 30

Uma solução injectável ou para perfusão a 0,2% pode ser preparada, por exemplo, da forma seguinte:

1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4,5,6,7-tetrafluoroisoindolina	5,0 g
cloreto de sódio	22,5 g
tampão de fosfato pH 7,4	300,0 g
água desmineralizada	até 2500,0 ml

A 1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4,5,6,7-tetrafluoroisoindolina é dissolvida em 1000 ml de água e filtrada através de um microfiltro. Adiciona-se a solução tampão e o todo é completado para 2500 ml com água. Para preparar formas de dose unitária, introduzem-se porções de 1,0 ou 2,5 ml cada em ampolas de vidro (cada uma contendo, respectivamente, 2,0 ou 5,0 mg de imida).

EXEMPLO 31

Os comprimidos, contendo cada 50 mg de 1-oxo-2-(2,6-dioxo-3-metilpiperidin-3-il)-4,5,6,7-tetrafluoroisoindolina, podem ser preparados da forma seguinte:

Constituintes (para 1000 comprimidos)	
1-oxo-2-(2,6-dioxo-3-metilpiperidin-3-il)-4,5,6,7-tetrafluoroisoindolina	50,0 g
lactose	50,7 g
amido de trigo	7,5 g
polietilenoglicol 6000	5,0 g
talco	5,0 g
estearato de magnésio	1,8 g
água desmineralizada	q.b.

Os ingredientes sólidos são primeiramente passados através de um peneiro de 0,6 mm de abertura de malha. O ingrediente activo, lactose, talco, estearato de magnésio e metade do amido são então misturados. A outra metade do amido é suspensa em 40 ml de água e esta suspensão é adicionada a uma solução em ebulição do polietilenoglicol em 100 ml de água. A pasta resultante é adicionada às substâncias pulverulentas e a mistura é granulada, se necessário com a adição de água. O granulado é seco durante a noite a 35°C, passado através de um peneiro de 1,2 mm de abertura de malha e comprimido para formar comprimidos de aproximadamente 6 mm de diâmetro que são côncavos nas duas faces.

EXEMPLO 32

Os comprimidos, contendo cada 100 mg de 1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-aminoisoindolina, podem ser preparados da forma seguinte:

Constituintes (para 1000 comprimidos)	
1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-aminoisoindolina	100,0 g
lactose	100,0 g
amido de trigo	47,0 g
estearato de magnésio	3,0 g

Todos os ingredientes sólidos são primeiramente passados através de um peneiro de 0,6 mm de abertura de malha. O ingrediente activo, lactose, estearato de magnésio e metade do amido são então misturados. A outra metade do amido é suspensa em 40 ml de água e esta suspensão é adicionada a 100 ml de água em ebulição. A pasta resultante é adicionada às substâncias pulverulentas e a mistura é granulada, se necessário com a adição de água. O granulado é seco durante a noite a 35°C, passado através de um peneiro de 1,2 mm de abertura de malha e comprimido para formar comprimidos de aproximadamente 6 mm de diâmetro que são côncavos nas duas faces.

EXEMPLO 33

Os comprimidos para mastigar, contendo cada 75 mg de 2-(2,6-dioxo-3-metilpiperidin-3-il)-4-aminoftalimida, podem ser preparados da forma seguinte:

Composição (para 1000 comprimidos)	
2-(2,6-dioxo-3-metilpiperidin-3-il)-4-aminoftalimida	75,0 g
manitol	230,0 g
lactose	150,0 g
talco	21,0 g
glicina	12,5 g
ácido esteárico	10,0 g
sacarina	1,5 g
solução de gelatina a 5%	q.b.

Todos os ingredientes sólidos são primeiramente passados através de um peneiro de 0,25 mm de abertura de malha. O manitol e a lactose são misturados, granulados com a adição de

solução de gelatina, passados através de um peneiro de 2 mm de abertura de malha, secos a 50°C e de novo passados através de um peneiro de 1,7 mm de abertura de malha. A 2-(2,6-dioxo-3-metilpiperidin-3-il)-4-aminoftalimida, a glicina e a sacarina são cuidadosamente misturadas, adiciona-se o manitol, o granulado de lactose, o ácido esteárico e o talco e o todo é cuidadosamente misturado e comprimido para formar comprimidos de aproximadamente 10 mm de diâmetro que são côncavos nas duas faces e têm uma ranhura de corte na face superior.

EXEMPLO 34

Os comprimidos, contendo cada 10 mg de 2-(2,6-dioxo-etilpiperidin-3-il)-4-aminoftalimida, podem ser preparados da forma seguinte:

Composição (para 1000 comprimidos)	
2-(2,6-dioxoetilpiperidin-3-il)-4-aminoftalimida	10,0 g
lactose	328,5 g
amido de milho	17,5 g
polietilenoglicol 6000	5,0 g
talco	25,0 g
estearato de magnésio	4,0 g
água desmineralizada	q.b.

Os ingredientes sólidos são primeiramente passados através de um peneiro de 0,6 mm de abertura de malha. Em seguida, o ingrediente imida activo, lactose, talco, estearato de magnésio e metade do amido são intimamente misturados. A outra metade do amido é suspensa em 65 ml de água e esta suspensão é adicionada a uma solução ebuliente do polietilenoglicol em 260 ml de água. A pasta resultante é adicionada às substâncias pulverulentas e o todo é misturado e granulado, se necessário com a adição de água. O granulado é seco durante a noite a 35°C, passado através de um peneiro de 1,2 mm de abertura de malha e comprimido para formar comprimidos de aproximadamente 10 mm de diâmetro que são côncavos nas duas faces e têm uma ranhura de corte na face superior.

EXEMPLO 35

As cápsulas de gelatina dura, contendo cada 100 mg de 1-oxo-2-(2,6-dioxo-3-metilpiperidin-3-il)-4,5,6,7-tetrafluoro-

isoindolina, podem ser preparadas da forma seguinte:

Composição (para 1000 cápsulas)	
1-oxo-2-(2,6-dioxo-3-metilpiperidin-3-il)-4,5,6,7-tetrafluoroisoindolina	100,0 g
celulose microcristalina	30,0 g
laurilsulfato de sódio	2,0 g
estearato de magnésio	8,0 g

O laurilsulfato de sódio é peneirado na 1-oxo-2-(2,6-dioxo-3-metilpiperidin-3-il)-4,5,6,7-tetrafluoroisoindolina através de um peneiro de 0,2 mm de abertura de malha e os dois componentes são intimamente misturados durante 10 minutos. A celulose microcristalina é então adicionada através de um peneiro de 0,9 mm de abertura de malha e o todo é de novo intimamente misturado, durante 10 minutos. Finalmente, adiciona-se o estearato de magnésio através de um peneiro de 0,8 mm de abertura e, após mistura durante mais 3 minutos, a mistura é introduzida em porções de 140 mg cada em cápsulas de gelatina dura tamanho 0 (alongadas).

EXEMPLO 36

Uma solução injectável ou para perfusão a 0,2% pode ser preparada, por exemplo, da forma seguinte:

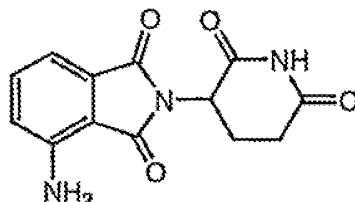
1-oxo-2-(2,6-dioxo-3-metilpiperidin-3-il)-4,5,6,7-tetrafluoroisoindolina	5,0 g
cloreto de sódio	22,5 g
tampão de fosfato pH 7,4	300,0 g
água desmineralizada até	2500,0 ml

A 1-oxo-2-(2,6-dioxo-3-metilpiperidin-3-il)-4,5,6,7-tetrafluoroisoindolina é dissolvida em 1000 ml de água e filtrada através de um microfiltro. Adiciona-se a solução tampão e o todo é completado para 2500 ml com água. Para preparar formas de dose unitária, introduzem-se porções de 1,0 ou 2,5 ml cada em ampolas de vidro (cada uma contendo, respectivamente, 2,0 ou 5,0 mg de imida).

Lisboa, 2011-10-26

REIVINDICAÇÕES

1. Forma de dosagem oral sob a forma de uma cápsula ou um comprimido, que compreende uma composição farmacêutica que compreende:



ou um seu sal ou isómero óptico, e um excipiente farmacologicamente aceitável.

2. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que o composto é um racemato.

3. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que o composto é o isómero (R) opticamente puro.

4. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que o composto é o isómero (S) opticamente puro.

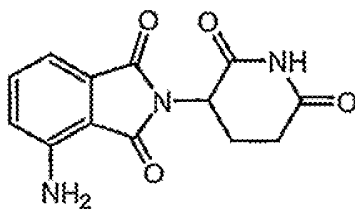
5. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que o composto está presente numa quantidade de cerca de 1 mg a cerca de 100 mg.

6. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, para utilização no tratamento de uma doença ou condição, em que a doença ou condição é síndrome de dificuldade respiratória no adulto, asma, doença auto-imune, caquexia, doença inflamatória pulmonar crónica, falha cardíaca congestiva, doença de Crohn, choque endotóxico, ENL na lepra, doença fibrótica, rejeição de enxerto, choque hemodinâmico, lesão alveolar hiperóxica, inflamação, malária, meningite, esclerose múltipla, infecção micobacteriana, uma condição oncogénica ou cancerosa, infecção oportunista no SIDA, osteoartrite, lesão de reperfusão pós-isquémica, psoríase, lesão por radiação, artrite reumatóide, espondilite reumatóide, choque séptico, sepsia, síndrome de sepsia, lúpus eritematoso sistémico ou colite ulcerosa.

7. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 6, em que a doença ou condição é uma condição oncogénica ou cancerosa.

8. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 6, em que a doença ou condição é caquexia.

9. Composição farmacêutica que compreende



ou um seu sal ou isómero óptico, e um excipiente farmacologicamente aceitável, para utilização em terapia.

10. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 9, em que a composição é definida de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5.

Lisboa, 2011-10-26