

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
12 de Septiembre de 2002 (12.09.2002)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 02/070480 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷:

C07D 211/88, A61K 31/4412, A61P
35/00, C07D 401/04, 401/14, 401/12

Ceu, Facultad de Ciencias Experimentales y Técnicas, Urbanización Montepríncipe, E-28668 Boadilla del Monte-Madrid (ES). **AÑORBE DIAZ, Loreto** [ES/ES]; Universidad San Pablo Ceu, Facultad de Ciencias Experimentales y Técnicas, Urbanización Montepríncipe, E-28668 Boadilla del Monte-Madrid (ES). **DOMINGUEZ MARTIN, Gema** [ES/ES]; Universidad San Pablo Ceu, Facultad de Ciencias Experimentales y Técnicas, Urbanización Montepríncipe, E-28668 Boadilla del Monte-Madrid (ES).

(21) Número de la solicitud internacional: PCT/ES02/00092

(22) Fecha de presentación internacional:

1 de Marzo de 2002 (01.03.2002)

(25) Idioma de presentación:

español

(74) Mandatario: **FUENTES PALANCAR, Jose, Julian**; Bravo Murillo, 9-48, E-28015 Madrid (ES).

(26) Idioma de publicación:

español

(81) Estados designados (nacional): CA, JP, US.

(30) Datos relativos a la prioridad:

P200100488 1 de Marzo de 2001 (01.03.2001) ES

(84) Estados designados (regional): patente europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US): **FUNDACION UNIVERSITARIA SAN PABLO CEU** [ES/ES]; Isaac Peral, 58, E-28040 Madrid (ES).

Publicada:

— con informe de búsqueda internacional

(72) Inventores; e

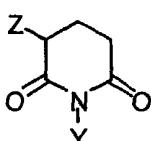
(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): **FERNANDEZ BRAÑA, Miguel** [ES/ES]; Universidad San Pablo

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase la sección "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.

(54) Title: GLUTARIMIDE DERIVATIVES AS THERAPEUTIC AGENTS

(54) Título: DERIVADOS DE GLUTARIMIDA COMO AGENTES TERAPEUTICOS

WO 02/070480 A1



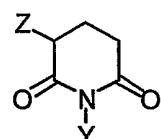
(I)

(57) Abstract: The invention relates to novel glutarimide derivatives of general formula (I) and to their homologs of a dimeric nature I-Q-I, wherein Z can be an imide or a bisimide of various types; e Y and Q can be different types of atoms, chains or groups of organic chemistry. Said derivatives are characterized by their concomitant antiangiogenic activity of solid tumors and their inhibiting action of the alpha tumor necrosis factor TNF- α . Said compounds are prepared by general imide synthesis methods. Various salts, prodrugs of salts and medicaments are obtained for use in anti-cancer coadjvant therapy using any clinically available means.

(57) Resumen: Nuevos derivados de glutarimida de fórmula general (I), así como sus homólogos de naturaleza dimérica I-Q-I, donde Z puede ser una imida o una bisimida de diversos tipos, e Y y Q pueden ser diferentes tipos de átomos, cadenas o grupos de química orgánica, caracterizados por su actividad antiangiogénica concomitante de los tumores sólidos y por su acción inhibidora del factor de necrosis tumoral alfa TNF- α . Estos compuestos son preparados mediante los métodos generales de síntesis de imidas, obteniéndose las diferentes sales, profármacos de sales y medicamentos para su utilización en la terapia coadyuvante anticancerosa, por cualquier medio disponible en clínica.

DESCRIPCIÓN**Derivados de glutarimida como agentes terapéuticos.-**

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de glutarimida como agentes terapéuticos. Estos compuestos, de fórmula general **I**, así como sus homólogos de naturaleza dimérica I-Q-I, donde Z puede ser una imida o una bisimida de diversos tipos, e Y y Q pueden ser diferentes tipos de
10 átomos, cadenas o grupos de química orgánica, todo ello como más adelante se especifica, se caracterizan por inhibir la angiogénesis concomitante con los tumores sólidos así como al factor de necrosis tumoral alfa TNF- α , sin afectar a las células malignas, por lo que tienen aplicación en la terapia
15 coadyuvante anticancerosa, para combatir la caquexia, el shock endotóxico y la replicación de los retrovirus.



I.

.20

ESTADO DE LA TECNICA ANTERIOR

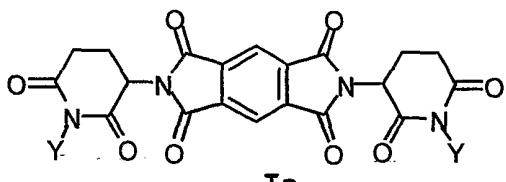
Los compuestos de formula general **I**, y sus derivados, pueden ser considerados como homólogos sintéticos de la
25 talidomida, con propiedades mejoradas, un agente utilizado inicialmente por su acción sedante y antiemética, que fue retirado del mercado debido a su teratogenicidad. Recientemente, la talidomida ha vuelto a cobrar un gran interés debido al descubrimiento de nuevas propiedades como
30 la regulación de la producción de TNF- α y la inhibición de la angiogénesis. Desde mediados de 1998, su utilización en

el tratamiento de ENL (*erythema nodosum leprosum*), enfermedad asociada a altos niveles de TNF- α , ha sido aprobada oficialmente y actualmente, se encuentra en ensayos clínicos (Fase II-III) como agente antitumoral, debido a su 5 acción antiangiogénica.

Existen numerosos trabajos de la literatura que describen modificaciones del compuesto líder, como p.e. los de Hashimoto et al., que respetando el anillo de ftalimido 10 de la talidomida, sustituyen el de glutarimida dando lugar a fenilftalimidas sustituídas, así como bencilftalimidas y fenetilftalimidas sustituídas más potentes que la talidomida en la regulación de la producción *in vitro* de TNF- α [*Biochem. Biophys. Res. Commun.* **205**, 1992 (1994); *Biol. Pharm. Bull.* **18**, 1228 (1995); *J. Med. Chem.* **40**, 2858 15 (1997)], encontrándose en algunos casos potentes inhibidores de la angiogénesis estimulada por bFGF en ensayos murinos [*Biol. Pharm. Bull.* **22**, 224 (1999)]. Muller et al. sintetizan derivados del ácido β -ftalimido- β arilpropanoico [*J. Med. Chem.* **39**, 3238 (1996)], así como análogos aminosustituídos 20 de talidomida [*Bioorg. Med. Chem. Lett.* **9**, 1625 (1999)], obteniendo compuestos más potentes que la talidomida en la inhibición de la producción de TNF- α en PBMCs estimulada por LPS. Liu et al. han estudiado la influencia de la 25 perfluoración en el anillo de ftalimido de reguladores de TNF- α , encontrando un gran aumento de la potencia de estos compuestos [*Bioorg. Med. Chem. Lett.* **8**, 1071 (1998); *J. Med. Chem.* **39**, 3044 (1996)].

LA INVENCION

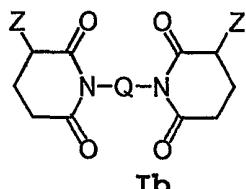
A la vista del estado de la técnica anterior, el objeto de la presente invención es la síntesis, tanto a nivel de laboratorio como su extensión a escala industrial, de nuevos derivados de glutarimida de fórmula general I (véase página 2), donde Z es una imida del tipo ftalimido, maleimido, 1,2-, 2,3- ó 1,8-naftalimido con o sin sustituyentes de los habituales en la química orgánica como alquilos, 10 alquilidenos, alquinos, arilos, o grupos funcionales como halógenos, alcoholes, tioles, éteres, tioéteres, sulfóxidos, sulfonas, aminas con o sin sustituyentes, nitro, aldehidos, cetonas, nitrilo, ácidos carboxílicos y cualquiera de sus derivados, como esteres, amidas, hidrazidas, ácidos 15 hidroxámicos, con o sin sustituyentes, ácidos sulfónicos y cualquiera de sus derivados equivalentes a los citados para los ácidos carboxílicos, etc; o una bisimida del tipo Ia:



20

con o sin sustituyentes del tipo de los indicados más arriba. Y puede ser hidrógeno, excepto cuando la imida es una ftalimida, o 1,2- o 1,8-naftalimido sin sustituyentes; 25 o también puede ser una cadena de dialquilaminoalquilo del tipo $-(CH_2)_n-NRR'$, en la que R y R' pueden ser grupos alquilo o cicloalquilo C₁-C₆ iguales o diferentes y n puede ser de 0 a 5, debiendo destacar que, en el caso de que existan centros quirales o cualquier otro tipo de isomería 30 espacial, se contemplan todos los estereoisómeros.

La invención contempla también los compuestos homólogos de **I** y **Ia** de naturaleza dimérica, de fórmula **Ib**:



5

donde Q es una cadena polimetilénica, lineal o ramificada con uno o más heteroátomos, iguales o diferentes, como nitrógeno, oxígeno o azufre.

10

Los compuestos de todos estos derivados se caracterizan por presentar una importante actividad antiangiogénica concomitante con los tumores sólidos, así como una gran acción inhibidora del factor de necrosis tumoral alfa, TNF-15 α, sin afectación de las células malignas, mostrándose más potentes que sus homólogos sintéticos de la talidomida, por lo que tienen una gran utilidad en la terapia coadyuvante antineoplásica, para combatir la caquexia, el shock endotóxico y la replicación de los retrovirus

20

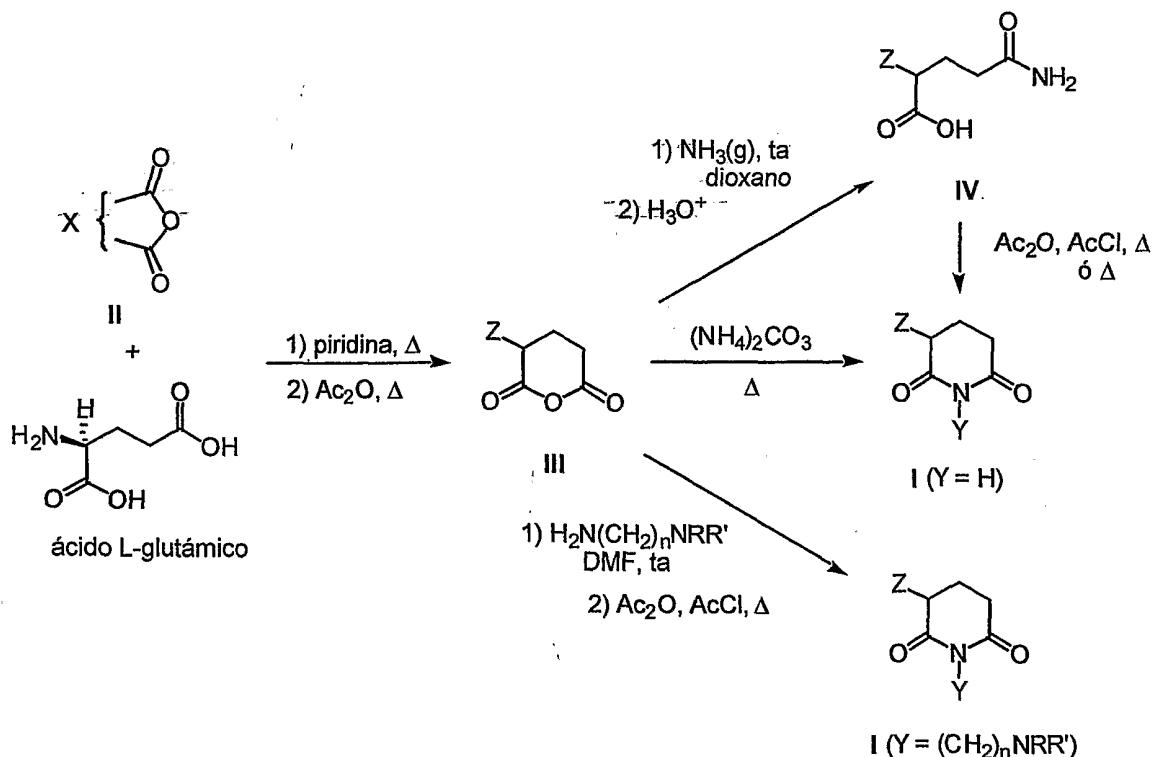
En varias realizaciones preferidas, los compuestos de fórmula **I** son aquellos en los que siendo Y dimetilaminoetilo, Z es ftalimido, difenilmaleimido, 1,2-naftalimido, 2,3-naftalimido, 1,8-naftalimido, 3-nitro-1,8-naftalimido o 3-amino-1,8-naftalimido; los de fórmula **Ia** son aquellos en los que Y es hidrógeno o dimetilaminoetilo; y los de fórmula **Ib** son aquellos en los que siendo Q etilmethylaminoetilo, Z es ftalimido, difenilmaleimido, 1,2-naftalimido, 2,3-naftalimido o 1,8-naftalimido, o siendo Q propilmetilaminopropilo, Z es 3-nitro-1,8-naftalimido o 3-amino-1,8-naftalimido.

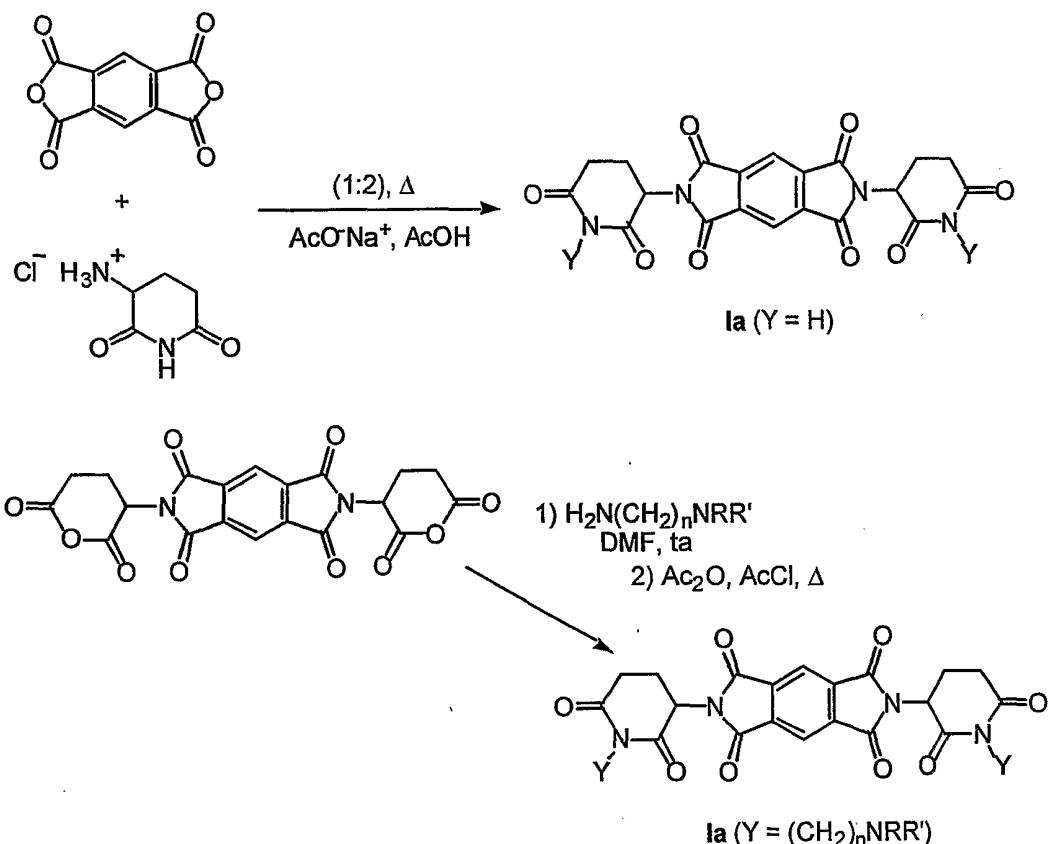
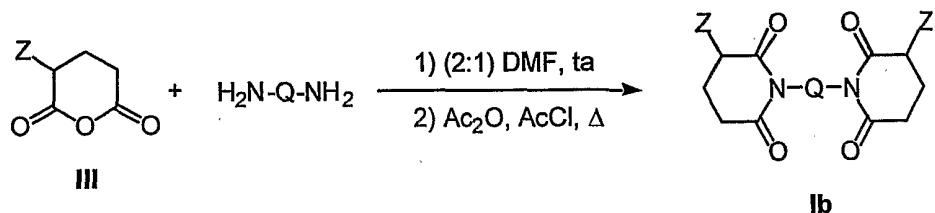
En general, los compuestos de fórmulas **I**, **Ia** y **Ib** pueden ser sales farmacológicamente aceptables, como sulfato, metanosulfonato, hidrocloruro, fosfato, nitrato, acetato, propionato, butirato, palmitato, oxalato, malonato, maleato, malato, fumarato, citrato, benzoato, etc., cuando alguno de los modelos tiene carácter básico, o incluso profármacos de tales sales, o medicamentos cuyos principios activos respondan a dichas fórmulas. Todos ellos pueden ser utilizados como agentes terapéuticos anticancerígenos, en forma inyectable, en cápsulas, grageas, tabletas o por cualquier otro medio disponible en clínica.

FORMA DE REALIZACION

La síntesis de estos compuestos se puede realizar como se indica en los siguientes esquemas de reacción:

Esquema I



Esquema II**Esquema III**

Los compuestos pueden ser preparados utilizando los métodos generales de síntesis de imidas. Los derivados del anhídrido glutárico (**III**) pueden obtenerse por reacción del 15 correspondiente anhídrido **II** con ácido L-glutámico en

piridina a reflujo, seguida de ciclación con anhídrido acético y calefacción [King, F.E., Kidd, D.A.A. *J. Chem. Soc.*, 3315-3319, (1949)]. Las imidas **I** ($\text{Y} = \text{H}$) pueden sintetizarse mediante tratamiento del correspondiente anhídrido **III** con $\text{NH}_3(\text{g})$, seguido de acidulación y ciclación con una mezcla de anhídrido acético y cloruro de acetilo a reflujo [Helm, F.-Ch. et al. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, **31**(I), 941-949, (1981)]. Alternativamente, las imidas **I** ($\text{Y} = \text{H}$) se pueden preparar por tratamiento del correspondiente anhídrido **III** con $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ y calefacción. Las imidas **I** ($\text{Y} = (\text{CH}_2)_n\text{NRR}'$) se pueden obtener por tratamiento del anhídrido **III** con la correspondiente amina en dimetilformamida, y posterior ciclación con anhídrido acético y cloruro de acetilo a reflujo (Esquema I).

15

La bisimida **Ia** ($\text{Y} = \text{H}$) se obtiene por reacción del dianhídrido 1,2,4,5-bencenotetracarboxílico con el cloruro de 2,6-dioxopiperidin-3-amonio [Muller, G.W. et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **9**, 1625-1630, (1999)]. Las bisimidas **Ia** ($\text{Y} = (\text{CH}_2)_n\text{NRR}'$) se pueden preparar por tratamiento de 2,6-bis(2,6-dioxotetrahidropirano-3-il)pirrolo[3,4-f]isoindole-1,3,5,7-tetraona con la correspondiente amina en dimetilformamida, y posterior ciclación con anhídrido acético y cloruro de acetilo a reflujo (esquema II).

25

Las imidas de naturaleza dimérica **Ib**, se pueden preparar a partir del anhídrido **III** y la bisamina correspondientes, en dimetilformamida, seguido de ciclación con anhídrido acético y cloruro de acetilo a reflujo (Esquema III).

Los derivados con grupos NH₂ se obtienen por hidrogenación catalítica de los correspondientes nitrocompuestos.

5 A continuación se describen algunos ejemplos no limitativos del alcance del presente invento.

EJEMPLO 1

10 Preparación de 2-(2,6-dioxotetrahidropirano-3-il)benzo[de]isoquinolina-1,3-diona (III; Z=naftalimido).-

Una mezcla de anhídrido naftálico (2g, 10.10 mmol) y ácido L-glutámico (2.227 g, 15.15 mmol) en piridina seca (35 ml), se calentó a reflujo durante 40 horas. Se dejó enfriar, se filtró y el filtrado se llevó a sequedad en el rotavapor. El residuo obtenido se trató con anhídrido acético (12 ml) a reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar y el sólido formado se filtró y se recristalizó en 125 ml de anhídrido acético, dando lugar a 1.425 g (46%) de 2-(2,6-dioxotetrahidropirano-3-il)benzo[de]isoquinolina-1,3-diona como un sólido beige cristalino: pf 276-278°C (anhídrido acético); ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1.90-2.18 (m, 1H, CH₂), 2.43-2.57 (m, 1H, CH₂), 2.90-2.98 (m, 1H, CH₂), 3.12-25 3.24 (m, 1H, CH₂), 6.11 (dd, 1H, CH, J= 11.6 Hz, J= 6.7 Hz), 7.93 (t, 2H, Ar, J= 7.9 Hz), 8.55 (d, 4H, Ar, J= 7.9 Hz); ¹³C-RMN (DMSO-d₆) δ 167.0, 165.9, 162.8, 135.1, 131.5, 131.2, 127.4, 127.3, 121.3, 48.9, 29.0, 20.2.

30 EJEMPLO 2

Preparación de 1-(2,6-dioxotetrahidropirano-3-il)-3,4-difenilpirrol-2,5-diona (III; Z=difenilmaleimido).-

Una mezcla de anhídrido difenilmaleico (2 g, 7.99 mmol) y ácido L-glutámico (1.174 g, 7.99 mmol) en piridina seca (40 ml), se calentó a reflujo durante 24 horas. Se dejó enfriar, el disolvente se eliminó a vacío y el residuo obtenido se trató con anhídrido acético (6 ml) a reflujo durante 5 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se filtraron los cristales formados y se lavaron con éter, obteniéndose 2.096 g (73%) de 1-(2,6-dioxotetrahidropirano-3-il)-3,4-difenilpirrol-2,5-diona como cristales amarillos:

pf 219-221°C (anhídrido acético); ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ 2.10-2.19 (m, 1H, CH₂), 2.52-2.67 (m, 1H, CH₂), 2.94-3.18 (m, 2H, CH₂), 5.45 (dd, 1H, CH, J= 12.8 Hz, J= 5.5 Hz), 7.42-7.44 (m, 10H, Ar); ^{13}C -RMN (DMSO- d_6) δ 168.9, 166.2, 165.6, 136.2, 129.9, 129.5, 128.5, 128.0, 47.9, 29.4, 20.4.

EJEMPLO 3

Preparación de 2-(2,6-dioxotetrahidropirano-3-il)-5-nitrobenzo[de]isoquinolina-1,3-diona (III) Z=3-nitronaftalimido).-

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el EJEMPLO 2, a partir de 10 g de anhídrido 3-nitro-1,8-naftálico se obtuvieron 14 g (78%) de 2-(2,6-dioxotetrahidropirano-3-il)-5-nitrobenzo[de]isoquinolina-1,3-diona como un sólido beige: pf >270°C (desc.) (anhídrido acético); ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ 2.11-2.17 (m, 1H, CH₂), 2.44-2.59 (m, 1H, CH₂), 2.91-3.00 (m, 1H, CH₂), 3.12-3.24 (m, 1H, CH₂), 6.13 (dd, 1H, CH, J= 11.6 Hz, J= 6.1 Hz), 8.11 (t, 1H, Ar, J= 7.9 Hz), 8.74 (d, 1H, Ar, J= 7.3 Hz), 8.86 (d, 1H, Ar, J= 7.3 Hz), 9.01 (sa, 1H, Ar), 9.57 (s, 1H, Ar); ^{13}C -RMN (DMSO- d_6) δ 166.8, 165.6, 162.2, 161.8, 145.9, 137.1, 134.7,

130.9, 130.5, 129.5, 129.4, 123.7, 123.3, 121.9, 49.2, 29.0,
29.1.

EJEMPLO 4

5

Preparación de 2-(2,6-dioxotetrahidropirano-3-il)benzo
[f]isoindol-1,3-diona (III; Z = 2,3-naftalimido).-

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el
10 EJEMPLO 2, a partir de 4.148 g de anhídrido 2,3-naftálico se
obtuvieron 5.226 g (81%) de 2-(2,6-dioxotetrahidropirano-3-
il)benzo[f]isoindol-1,3-diona como un sólido beige, con la
suficiente pureza para continuar con la síntesis. Una
muestra se recristalizó en anhídrido acético: pf >250°C
15 (desc.) (anhídrido acético); ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ 2.19-2.24 (m,
1H, CH₂), 2.64-2.78 (m, 1H, CH₂), 3.01-3.26 (m, 2H, CH₂),
5.59 (dd, 1H, CH, J= 12.8 Hz, J= 5.5 Hz), 7.82 (dd, 2H, Ar,
J= 5.8 Hz, J= 2.7 Hz), 8.28 (dd, 2H, Ar, J= 6.1 Hz), J= 3.0
Hz), 8.58 (s, 2H, Ar); ^{13}C -RMN (DMSO- d_6) δ 166.3, 166.3,
20 165.6, 135.0, 130.4, 129.6, 126.6, 125.2, 47.8, 29.4, 20.4.

EJEMPLO 5

Preparación de 2-(2,6-dioxotetrahidropirano-3-il)benzo
25 [e]isoindol-1,3-diona (III; Z = 1,2-naftalimido).-

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el
EJEMPLO 2, a partir de 3.041 g de anhídrido 1,2-naftálico se
obtuvieron 3.795 g de un sólido que se recristalizó en
30 anhídrido acético, dando lugar a 2.664 g (57%) de 2-(2,6-
dioxotetrahidropirano-3-il)benzo[e]isoindol-1,3-diona como
un sólido beige: pf 234-236°C (anhídrido acético); ^1H -RMN
(DMSO- d_6) δ 2.15-2.22 (m, 1H, CH₂), 2.59-2.74 (m, 1H, CH₂),

2.96-3.20 (m, 2H, CH₂), 5.52 (dd, 1H, CH, J= 13.1 Hz, J= 5.8 Hz), 7.79-7.91 (m, 2H, Ar), 7.98 (d, 1H, Ar, J= 7.9 Hz), 8.23 (d, 1H, Ar, J= 7.9 Hz), 8.49 (d, 1H, Ar, J= 8.6 Hz), 8.79 (d, 1H, Ar, J= 7.9 Hz); ¹³C-RMN (DMSO-d₆) δ 167.9,
5 167.1, 166.3, 165.8, 136.2, 136.0, 130.7, 130.1, 129.2, 129.1, 127.1, 126.3, 123.8, 118.5, 47.7, 29.6, 20.6.

EJEMPLO 6

10 Preparación del ácido 4-carbamoil-2-(2,5-dioxo-3,4-difenil-2,5-dihidropirrol-1-il)butírico (IV; Z=difenilmaleimido).-

Una corriente de NH₃(g) se burbujeó a través de una suspensión de 1-(2,6-dioxotetrahidropirano-3-il)-3,4-difenilpirrol-2,5-diona (800 mg, 2.21 mmol) en dioxano (8 ml), hasta la formación de un sólido amarillo soluble en agua. La mezcla se filtró, el sólido obtenido se disolvió en 5 ml de agua y se aciduló con HCl cc. hasta pH= 1, precipitando el ácido 4-carbamoil-2-(2,5-dioxo-3,4-difenil-2,5-dihidropirrol-1-il)butírico, que se aisló por filtración. El compuesto se introdujo en un desecador a vacío durante toda la noche y se recristalizó en ácido acético glacial dando lugar a cristales amarillos (600 mg, 75%): pf 237-239°C (ácido acético glacial); ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2.14-2.36 (m, 4H, 2xCH₂), 4.71 (dd, 1H, CH, J= 9.8 Hz, J= 5.5 Hz), 6.78 (sa, 1H, NH₂), 7.28 (sa, 1H, NH₂), 7.40-7.43 (m, 10H, Ar); ¹³C-RMN (DMSO-d₆) δ 173.2, 170.5, 169.7, 136.0, 129.9, 129.7, 128.6, 128.4, 51.7, 31.5, 24.0; Análisis calculado para C₂₁H₁₈N₂O₅*0.8H₂O: %C 64.22, %H 4.99, %N 7.14; exp. %C 64.27, %H 4.88, %N 7.54.

EJEMPLO 7

Preparación del ácido 4-carbamoil-2-(5-nitro-1,3-dioxo-1,3-dihidrobenzo[de]isoquinolin-2-il)butírico (IV; Z=3-nitronaftalimido).-

5

Siguiendo un procedimiento similar al del EJEMPLO 6, se obtuvieron 2.671 g (85%) del ácido 4-carbamoil-2-(5-nitro-1,3-dioxo-1,3-dihidrobenzo[de]isoquinolin-2-il)butírico como cristales amarillos: pf 237-239°C (ácido acético glacial);

10 ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ 2.04-2.46 (m, 4H, 2xCH₂), 5.53 (dd, 1H, CH, J= 9.8 Hz, J= 4.9 Hz), 6.62 (sa, 1H, NH₂), 7.13 (sa, 1H, NH₂), 8.09 (t, 1H, Ar, J= 7.9 Hz), 8.71 (d, 1H, Ar, J= 7.3 Hz), 8.83 (d, 1H, Ar, J= 7.9 Hz), 8.99 (d, 1H, Ar, J= 2.4 Hz), 9.53 (d, 1H, Ar, J= 2.5 Hz); ^{13}C -RMN (DMSO- d_6) δ 173.6, 170.8, 162.7, 162.2, 145.9, 136.7, 134.5, 130.9, 130.1, 129.6, 129.4, 123.5, 123.5, 122.1, 53.3, 31.8, 24.1;

15 Análisis calculado para C₁₇H₁₃N₃O₇*1.1H₂O: %C 52.20, %H 3.89, %N 10.74; exp. %C 51.98, %H 3.83, %N 11.13.

EJEMPLO 8

20

Preparación de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-nitrobenzo[de]isoquinolina-1,3-diona (I; Z=3--nitronaftalimido; Y=H).-

25 En un crisol se introdujo el ácido 4-carbamoil-2-(5-nitro-1,3-dioxo-1,3-dihidrobenzo[de]isoquinolin-2-il)butírico (1.490 g, 4.01 mmol) y se calentó, en una mufla, a 250°C durante 15 minutos. Se dejó enfriar, se disolvió en dioxano caliente (200 ml) y se trató con carbón activo. El 30 disolvente se eliminó a vacío, se añadió acetato de etilo para disgregar y se filtró, dando lugar a un sólido que se recristalizó en ácido acético glacial. Se obtuvieron así 418 mg (30 %) de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-

nitrobenzo[de]isoquinolina-1,3-diona como un sólido amarillo cristalino: pf >298°C (ácido acético glacial); ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ 2.02-2.10 (m, 1H, CH₂), 2.58-2.64 (m, 2H, CH₂), 2.89-3.02 (m, 1H, CH₂), 5.87 (dd, 1H, CH, J= 11.9 Hz, J= 5.8 Hz), 5 8.07-8.14 (m, 1H, Ar), 8.66 y 8.77 (d, d, 1H, Ar, J= 7.3 Hz), 8.85 (d, 1H, Ar, J= 8.6 Hz), 8.93 y 9.04 (d, d*, 1H, Ar, J= 2.5 Hz, J*= 1.8 Hz), 9.56 (sa, 1H, Ar), 11.10 (sa, 1H, NH); ^{13}C -RMN (DMSO- d_6) δ 172.9, 170.1, 162.9 y 162.4, 162.0 y 161.6, 146.0, 136.9, 134.8 y 134.2, 131.0, 130.3 y 10 130.2, 129.5, 129.5 y 129.4, 123.9 y 123.3, 123.6 y 123.4, 122.3 y 122.0, 50.9 y 50.9, 30.9, 21.4 y 21.3; Análisis calculado para C₁₇H₁₁N₃O₆*0.2CH₃COOH: %C 57.20, %H 3.23, %N 11.50; exp. %C 57.14, %H 3.53, %N 11.24.

15 EJEMPLO 9

Preparación de 3-(2,5-dioxo-3,4-difenil-2,5-dihidropirrol-1-il)piperidina-2,6-diona (I; Z=difenilmaleimido; Y=H).-

20 El ácido 4-carbamoil-2-(2,5-dioxo-3,4-difenil-2,5-dihidropirrol-1-il)butírico (412 mg, 1.09 mmol) se trató con una mezcla de anhídrido acético (1.1 ml) y cloruro de acetilo (1.1 ml) a reflujo, durante 24 h. Se dejó enfriar y el sólido formado se filtró y se recristalizó en ácido acético glacial, obteniéndose 3-(2,5-dioxo-3,4-difenil-2,5-dihidropirrol-1-il)piperidina-2,6-diona (218 mg, 55 %) como cristales amarillos: pf 288-290°C (ácido acético glacial); ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ 2.07-2.12 (m, 1H, CH₂), 2.45-2.64 (m, 2H, CH₂), 2.84-2.96 (m, 1H, CH₂), 5.14 (dd, 1H, CH, J= 12.8 Hz, J= 4.9 Hz), 7.40-7.45 (m, 10H, Ar), 11.15 (s, 1H, NH); ^{13}C -RMN (DMSO- d_6) δ 172.7, 169.9, 169.4, 136.1, 129.9, 129.5, 128.5, 128.2, 49.2, 30.8, 22.0; Análisis calculado para

$C_{21}H_{16}N_2O_4 \cdot 0.1CH_3COOH$: %C 69.50, %H 4.48, %N 7.65; exp. %C 69.44, %H 4.51, %N 7.58.

EJEMPLO 10

5

Preparación de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[f]soindol-1,3-diona (I; Z=2,3-naftalimido).-

Una mezcla de 2-(2,6-dioxotetrahidropirano-3-il)benzo[f]isoindol-1,3-diona (1 g, 3.23 mmol) y carbonato amónico (167 mg, 1.74 mmol) se calentó a 190°C durante 30 minutos. Se dejó enfriar, la mezcla resultante se disolvió en 100 ml de ácido acético caliente y se concentró hasta la mitad del volumen. Al enfriarse, se filtraron los cristales formados y se lavaron con ácido acético y éter. Se obtuvieron 482 mg (48%) de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[f]isoindol-1,3-diona como un sólido blanco: pf >298°C (ácido acético glacial); 1H -RMN (DMSO- d_6) δ 2.08-2.15 (m, 1H, CH₂), 2.55-2.66 (m, 2H, CH₂), 2.87-2.99 (m, 1H, CH₂), 5.24 (dd, 1H, CH, J= 12.8 Hz, J= 5.5 Hz), 7.81 (dd, 2H, Ar, J= 6.1 Hz, J= 3.1 Hz), 8.30 (dd, 2H, Ar, J= 6.1 Hz, J= 3.7 Hz), 8.60 (s, 2H, Ar), 11.18 (s, 1H, NH); ^{13}C -RMN (DMSO- d_6) δ 172.8, 169.8, 166.8, 135.1, 130.4, 129.5, 126.9, 125.0, 124.9, 49.1, 30.9, 21.9; Análisis calculado para $C_{17}H_{12}N_2O_4$: 25 %C 66.23, %H 3.92, %N 9.09; exp. %C 66.20, %H 3.96, %N 9.00.

EJEMPLO 11

Pereparación de 5-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[de]isoquinolina-1,3-diona (I; Z=3-aminonaftalimido; Y=H).-

Sobre una disolución de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-nitrobenzo[de]isoquinolin-1,3-diona (200 mg, 0.57 mmol) en dimetilformamida seca (30 ml), se añadieron 70 mg de Pd/C 10% y la mezcla se hidrogenó a 50 psi durante 4 horas y 5 media. Se filtró a través de celita y el filtrado se concentró a vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se disgregó en acetato de etilo y se filtró. El sólido rojo obtenido se disolvió en la mínima cantidad de dimetilformamida y se añadió agua hasta la aparición de un precipitado. Se filtró y se lavó con agua, dando lugar a 5-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[de]isoquinolina (162 mg, 88%) como un sólido naranja oscuro: pf >299°C; ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 1.99-2.03 (m, 1H, CH₂), 2.50-2.60 (m, 2H, CH₂), 2.87-2.98 (m, 1H, CH₂), 5.80 (dd, 1H, CH, J= 11.9 Hz, J= 5.8 Hz), 6.07 (sa, 2H, NH₂), 7.33 (s, 1H, Ar), 7.61-7.68 (m, 1H, Ar), 7.90-8.16 (m, 3H, Ar), 11.00 (s, 1H, NH); ¹³C-RMN (DMSO-*d*₆) δ 172.9, 170.3, 163.8 y 163.6, 163.0 y 162.8, 148.0 y 148.0, 133.6, 132.0, 127.1 y 127.1, 126.2 y 125.6, 122.4 y 122.3, 122.0 y 121.2, 121.7 y 121.6, 120.6 y 120.5, 20 112.2 y 112.2, 50.4, 30.9, 21.4; Análisis calculado para C₁₇H₁₃N₃O₄*0.6H₂O: %C 66.23, %H 3.92, %N 9.09; exp. %C 66.20, %H 3.96, %N 9.00.

EJEMPLO 12

25

Preparación de 2,6-bis(2,6-dioxopiperidin-3-il)pirrolo[3,4-f]isoindol-1,3,5,7-tetraona (Ia; Y=H).-

Una suspensión de dianhídrido 1,2,4,5-bencenotetracarboxílico (100 mg, 0.46 mmol), clorhidrato de 3-amino-2,6-piperidinadiona (151 mg, 0.92 mmol) y acetato sódico anhidro (83 mg, 1.01 mmol) en ácido acético glacial (3 ml), se calentó a reflujo, bajo argón, durante 16 h. Se

dejó enfriar y el disolvente se eliminó en el rotavapor. Se añadió agua, se dejó agitando y se filtró, obteniéndose 167 mg (83%) de 2,6-bis(2,6-dioxopiperidin-3-il)pirrolo[3,4-f]isoindol-1,3,5,7-tetraona como un sólido gris: pf >300°C;

5 ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ 2.10-2.13 (m, 2H, 2xCH₂), 2.50-2.66 (m, 4H, 2xCH₂), 2.86-2.98 (m, 2H, 2xCH₂), 5.27 (dd, 2H, 2xCH, J= 12.5 Hz, J= 5.2 Hz), 8.36 (s, 2H, Ar), 11.21 (s, 2H, 2xNH);

10 ^{13}C -RMN (DMSO- d_6) δ 172.8, 169.6, 165.5, 136.8, 118.3, 49.5, 30.9, 21.9; Análisis calculado para C₂₀H₁₄N₄O₈: %C 54.80, %H 3.22, %N 12.78; exp. %C 54.62, %N 12.73.

EJEMPLO 13

Preparación del clorhidrato de 2-[1-[2-(dimetilamino)ethyl]-2,6-dioxopiperidin-3-il]isoindol-1,3-diona (I; Z=ftalimido; Y=(CH₂)₂-N(CH₃)₂). -

Sobre una disolución de 2-(2,6-Dioxotetrahidropirano-3-il)isoindol-1,3-diona (2 g, 7.72 mmol) en DMF seca (40 ml), 20 se añadió N,N-dimetiletilendiamina (0.85 ml, 7.72 mmol) y la mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente durante 24 h. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se trató con una mezcla de 10 ml de anhídrido acético y 10 ml de cloruro de acetilo, a reflujo durante 24 horas. Se dejó enfriar y la suspensión obtenida se filtró, dando lugar a 1.83 g (65%) del clorhidrato de 2-[1-[2-(dimetilamino)ethyl]-2,6-dioxopiperidin-3-il]isoindol-1,3-diona como un sólido blanco. Una muestra se recristalizó en DMF-acetato de etilo: pf 238-240°C (DMF-acetato de etilo); ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ 2.11-2.16 (m, 1H, CH₂), 2.52-2.67 (m, 1H, CH₂), 2.74-2.89 (m, 1H, CH₂), 2.78 (s, 6H, 2xCH₃), 3.01-3.13 (m, 1H, CH₂), 3.19 (t, 2H, CH₂N, J= 5.8 Hz), 4.03 (t, 2H, CH₂N, J= 6.1 Hz), 5.34 (dd, 1H, CH, J= 13.1 Hz, J= 5.2 Hz), 7.89-7.97 (m, 4H, Ar),

10.50 (sa, 1H, NH); ^{13}C -RMN (DMSO- d_6) δ 172.0, 169.9, 167.1, 135.0, 131.2, 123.5, 53.8, 49.6, 42.4, 34.8, 31.4, 21.1; Análisis calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_4$: %C 55.82, %H 5.51, %N 11.49; exp. %C 55.40, %H 5.49, %N 11.42.

5

EJEMPLO 14

Preparación del clorhidrato de 2-[1-[2-(dimetilamino)etil]-2,6-dioxopiperidin-3-il]benzo[de]isoquinolina-1,3-diona (I; Z=naftalimido; Y=(CH₂)₂-N(CH₃)₂).-

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el EJEMPLO 13, a partir de 2 g de 2-(2,6-dioxotetrahidropirano-3-il)benzo[de]isoquinolina-1,3-diona se obtuvieron, tras recristalizar en DMF-acetato de etilo, 1.576 g (59 %) del clorhidrato de 2-[1-[2-(dimetilamino)etil]-2,6-dioxopiperidin-3-il]benzo[de]isoquinolin-1,3-diona como un sólido beige: pf 273-275°C (DMF-acetato de etilo); ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ 2.08-2.14 (m, 1H, CH₂), 2.52-2.67 (m, 1H, CH₂), 2.73-2.89 (m, 1H, CH₂), 2.81 (s, 6H, 2xCH₃), 3.05-3.17 (m, 1H, CH₂), 3.23 (t, 2H, CH₂N, J= 6.1 Hz), 4.08 (t, 2H, CH₂N, J= 6.1 Hz), 6.03 (dd, 1H, CH, J= 12.2 Hz, J= 6.1 Hz), 7.88-7.97 (m, 2H, Ar), 8.47 (d, 1H, Ar, J= 7.3 Hz), 8.54 (d, 2H, Ar, J= 8.6 Hz), 8.61 (d, 1H, Ar, J= 7.3 Hz), 10.23 (sa, 1H, NH); ^{13}C -RMN (DMSO- d_6) δ 172.1, 170.3, 163.3, 162.8, 135.1, 131.7, 131.4, 131.1, 127.5, 127.4, 121.7, 121.5, 54.0, 51.0, 42.6, 34.6, 31.2, 20.5; Análisis calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_4$: %C 60.65, %H 5.33, %N 10.10; exp. %C 60.33, %H 5.35, %N 10.23.

30

EJEMPLO 15

Preparación de clorhidrato de 1-[2-(dimetilamino)ethyl]-3-(2,5-dioxo-3,4-dioxo-3,4-difenil-2,5-dihidropirrol-1-il)piperidina-2,6-diona (I; Z=difenilmaleimido; Y=(CH₂)₂N(CH₃)₂).-

5

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el EJEMPLO 13, a partir de 500 mg de 1-(2,6-dioxotetrahidropirano-3-il)-3,4-difenilpirrol-2,5-diona, se obtuvieron, tras recristalizar en DMF-acetato de etilo, 572 mg (88%) del clorhidrato de 1-[2-(dimetilamino)ethyl]-3-(2,5-dioxo-3,4-difenil-2,5-dihidropirrol-1-il)piperidina-2,6-diona como un sólido amarillo: pf 262-264°C (DMF-acetato de etilo); ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2.13-2.17 (m, 1H, CH₂), 2.50-2.66 (m, 1H, CH₂), 2.79 (s, 6H, 2xCH₃), 2.82-2.84 (m, 1H, CH₂), 3.00-3.12 (m, 1H, CH₂), 3.19 (t, 2H, CH₂N, J= 5.8 Hz), 4.03 (t, 2H, CH₂N, J= 5.8 Hz), 5.29 (dd, 1H, CH, J= 13.1 Hz, J= 5.2 Hz), 7.43 (sa, 10H, Ar), 10.33 (sa, 1H, NH); ¹³C-RMN (DMSO-d₆) δ 172.0, 169.9, 169.4, 136.3, 130.0, 129.6, 128.7, 128.2, 53.8, 49.9, 42.3, 34.8, 31.4, 21.2; Análisis calculado para C₂₅H₂₆ClN₃O₄: %C 64.17, %H 5.60, %N 8.98; exp. %C 64.04, %H 5.60, %N 8.99.

EJEMPLO 16

25 Preparación del clorhidrato de 2-[1-[2-(dimetilamino)ethyl]-2,6-dioxopiperidin-3-il]benzo[f]isoindol-1,3-diona (I; Z= 2,3-naftalmido; Y=(CH₂)₂-N(CH₃)₂).-

30 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el EJEMPLO 13, a partir de 1 g de 2-(2,6-dioxotetrahidropirano-3-il)benzo[f]isoindol-1,3-diona, se obtuvieron, tras recristalizar en DMF-acetato de etilo utilizando carbón

activo, 369 mg (27 %) del clorhidrato de 2-[1-[2-(dimetilamino)ethyl]-2,6-dioxopiperidin-3-il]benzo[f]isoindol-1,3-diona como un sólido pardo: pf 283-284°C (DMF-acetato de etilo); ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ 2.14-2.18 (m, 1H, CH₂), 2.62-2.73 (m, 1H, CH₂), 2.80 (s, 6H, 2xCH₃), 2.85-2.87 (m, 1H, CH₂), 3.01-3.13 (m, 1H, CH₂), 3.21 (t, 2H, CH₂N, J= 6.1 Hz), 4.05 (t, 2H, CH₂N, J= 6.1 Hz), 5.40 (dd, 1H, CH, J= 12.8 Hz, J= 5.5 Hz), 7.81-7.84 (m, 2H, Ar), 8.29-8.33 (m, 2H, Ar), 8.61 (s, 2H, Ar), 10.23 (sa, 1H, NH); ^{13}C -RMN (DMSO- d_6) δ 172.1, 169.9, 166.7, 135.1, 130.4, 129.6, 126.9, 125.1, 53.7, 49.7, 42.3, 34.8, 31.4, 21.1; Análisis calculado para C₂₁H₂₂ClN₃O₄*0.75H₂O: %C 58.74, %H 5.48, %N 9.79; exp. %C 58.61, %H 5.32, %N 9.99.

15 EJEMPLO 17

Preparación del clorhidrato de 2-[1-[2-(dimetilamino)ethyl]-2,6-dioxopiperidin-3-il]benzo[e]isoindol-1,3-diona (I; Z= 1,2-naftalimido; Y= (CH₂)₂-N(CH₃)₂).-

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el EJEMPLO 13, a partir de 1.664 g de 2-(2,6-dioxotetrahidropirano-3-il)benzo[e]isoindol-1,3-diona, se obtuvieron, tras recristalizar en DMF-acetato de etilo, 1.584 g (71 %) del clorhidrato de 2-[1-[2-(dimetilamino)ethyl]-2,6-dioxopiperidin-3-il]benzo[f]isoindol-1,3-diona como cristales amarillos: pf 243-245°C (DMF-acetato de etilo); ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ 2.16-2.21 (m, 1H, CH₂), 2.63-2.89 (m, 2H, CH₂), 2.78 (sa, 6H, 2xCH₃), 3.02-3.14 (m, 1H, CH₂), 3.18 (t, 2H, CH₂N, J= 5.5 Hz), 4.04 (t, 2H, CH₂N, J= 5.8 Hz), 5.37 (dd, 1H, CH, J= 13.1 Hz, J= 5.2 Hz), 7.78-7.90 (m, 2H, Ar), 7.96 (d, 1H, Ar,

$J = 7.9$ Hz), 8.23 (d, 1H, Ar, $J = 8.6$ Hz), 8.49 (d, 1H, Ar, $J = 8.6$ Hz), 8.79 (d, 1H, Ar, $J = 8.6$ Hz), 10.28 (sa, 1H, NH); ^{13}C -RMN (DMSO- d_6) δ 172.2, 170.1, 168.3, 167.5, 136.2, 135.9, 130.7, 130.1, 129.2, 129.1, 127.1, 126.3, 123.8, 118.5, 5 53.7, 49.6, 42.3, 34.8, 31.5, 21.4; Análisis calculado para $C_{21}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_4 \cdot 0.9\text{H}_2\text{O}$: %C 58.44, %H 5.52, %N 9.74; exp. %C 58.36, %H 5.58. %n 9.89.

EJEMPLO 18.-

10

Preparación del clorhidrato de 2-{1-[2-(dimetilamino)ethyl]-2,6-dioxopiperidin-3-il}-5-nitrobenzo[de]isoquinolin-1,3-diona (I; Z=3-nitronaftalimido; Y= $(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$).-

15

Siguiendo un procedimiento similar al del EJEMPLO 13, a partir de 1 g de 2-(2,6-dioxotetrahidropirano-3-il)-5-nitrobenzo[de]isoquinolin-1,3-diona se obtuvieron, después de recristalización en DMF-acetato de etilo, 468 mg (37%) de 20 clorhidrato de 2-{1-[2-(dimetilamino)ethyl]-2,6-dioxopiperidin-3-il}-5-nitrobenzo[de]isoquinolin-1,3-diona como un sólido beige: pf > 270°C (desc.) (DMF-acetato de etilo); ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ 2.08-2.13 (m, 1H, CH_2), 2.51-2.84 (m, 2H, CH_2), 2.80 (s, 6H, $2\times\text{CH}_3$), 3.04-3.16 (m, 1H, CH_2), 25 3.03 (t, 2H, CH_2N , $J = 5.8$ Hz), 4.06 (t, 2H, CH_2N , $J = 5.8$ Hz), 6.04 (dd, 1H, CH, $J = 12.2$ Hz, $J = 5.5$ Hz), 8.05-8.13 (m, 1H, Ar), 8.64 y 8.77 (d, d*, 1H, Ar, $J = 6.7$ Hz, $J^* = 7.3$ Hz), 8.84 (d, 1H, Ar, $J = 7.9$ Hz), 8.91 y 9.03 (d, d, 1H, Ar, $J=1.8$ Hz), 9.55 (s, 1H, Ar), 10.27 (sa, 1H, NH); ^{13}C -RMN (D₂O) δ 177.0, 174.1, 166.3 y 166.0, 165.5 y 165.3, 148.0 y 147.9, 139.8 y 139.6, 138.0 y 137.4, 133.1 y 133.0, 132.9 y 132.9, 132.0 y 132.0, 131.6 y 131.5, 126.8 y 126.2, 125.3 y 125.0, 123.8 y 123.5, 57.9, 54.5 y 54.3, 46.5 y 45.5, 37.9,

33.4 y 32.8, 22.8 y 22.8; Análisis calculado para C₂₁H₂₁ClN₄O₆*0.25H₂O: %C 54.19, %H 4.62, %N 12.04; exp. %C 54.19, %H 4.73, %N 12.00.

5 EJEMPLO 19

Preparación del diclorhidrato de 2,6-bis{1-[2-(dimetilamino)ethyl]-2,6-dioxopiperidin-3-il}pirrolo[3,4-f]isoindol-1,3,5,7-tetraona (Ia; Y= (CH₂)₂-N(CH₃)₂).-

10 Sobre una suspensión de 2,6-bis(2,6-dioxotetrahidropirano-3-il)pirrolo[3,4-f]isoindol-1,3,5,7-tetraona (1 g, 2.27 mmol) en DMF seca (15 ml), se añadió N,N-dimetiletilendiamina (0.5 ml, 4.55 mmol) y la mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente durante 24 h. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se trató con 5 ml de anhídrido acético y 5 ml de cloruro de acetilo, a reflujo durante 24 h. Se dejó enfriar y la suspensión obtenida se filtró, dando lugar a un sólido que se recristalizó en DMF-acetato de etilo. Se obtuvieron 775 mg (52 %) del diclorhidrato de 2,6-bis{1-[2-(dimetilamino)ethyl]-2,6-dioxopiperidin-3-il}pirrolo[3,4-f]isoindol-1,3,5,7-tetraona como un sólido gris: pf >280°C (desc.) (DMF-acetato de etilo); ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2.15-2.19 (m, 2H, 2xCH₂), 2.54-2.69 (m, 2H, 2xCH₂), 2.73-2.89 (m, 2H, 2xCH₂), 2.78 (s, 12H, 4xCH₃), 3.03-3.15 (m, 2H, 2xCH₂), 3.20 (t, 4H, 2xCH₂N, J= 6.1 Hz), 4.05 (t, 4H, 2xCH₂N, J= 6.1 Hz), 5.45 (dd, 2H, 2xCH, J= 13.1 Hz, J= 5.2 Hz), 8.38 (s, 2H, Ar), 10.51 (sa, 2H, 2xNH); ¹³C-RMN (DMSO-d₆) δ 172.0, 169.6, 165.3, 136.8, 118.3, 53.8, 50.1, 42.4, 34.9, 31.4, 21.0; Análisis calculado para C₂₈H₃₄Cl₂N₆O₈*1.5H₂O: %C 49.41, %H 5.44, %N 12.35; exp. %C 49.35, %H 5.28, %N 12.32.

EJEMPLO 20

Preparación del clorhidrato de *N,N*-bis{3-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-il]etil}metilamina (Ib; Z= ftalimido; Q= (CH₂)₂N(CH₃)(CH₂)₂).-

Sobre una disolución de 2-(2,6-dioxotetrahidropirano-3-il)soindol-1,3-diona (500 mg, 1.93 mmol) se añadieron, gota a gota, 0.12 ml (0.97 mmol) de *N*-(2-aminoethyl)-*N*-metiletilendiamina. La disolución se dejó agitando a temperatura ambiente durante 48 horas. El disolvente se eliminó a vacío, y sobre la espuma obtenida se añadió agua (2 ml) y se aciduló con HCl concentrado hasta pH 1. El disolvente se eliminó a vacío, el residuo obtenido se trató con una mezcla de anhídrido acético (2 ml) y cloruro de acetilo (2 ml), y se llevó a reflujo durante 24 horas. Se dejó enfriar y se filtró, lavando el sólido con anhídrido acético y éter. Se obtuvieron 249 mg (40%) del clorhidrato de *N,N*-bis{3-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-il]etil}metilamina como un sólido blanco. Una muestra se recristalizó en dimetilformamida dando lugar a cristales blancos: pf >210°C (desc.) (DMF); ¹H-RMN (D₂O) δ 1.85 (sa, 2H, 2xCH₂), 2.26-2.41 (m, 2H, 2xCH₂), 2.62-2.65 (m, 4H, 2xCH₂N), 2.83 (s, 3H, CH₃), 3.27 (sa, 4H, 2xCH₂), 3.97 (sa, 4H, 2xCH₂N), 4.96 (dd, 2H, 2xCH, J= 12.4 Hz, J= 5.2 Hz), 7.52-7.54 (m, 8H, Ar); ¹³C-RMN (D₂O) δ 177.0, 174.4, 171.5, 137.7, 133.3, 126.3, 57.6, 52.4, 44.4, 38.1, 33.5, 23.5; Análisis calculado para C₃₁H₃₀ClN₅O₈*0.7DMF: %C 57.85, %H 5.08, %N 11.62; exp. %C 57.60, %H 5.41, %N 11.94.

EJEMPLO 21

Preparación de clorhidrato de *N,N*-bis{3-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-il]propil}metilamina (Ib; Z= ftalimido; Q= (CH₂)₃N(CH₃)(CH₂)₃ . -

5

Siguiendo un procedimiento similar al del EJEMPLO 20, a partir de 1 g de 2-(2,6-dioxotetrahidropirano-3-il)isoindol-1,3-diona y 0.32 ml de *N*-(3-aminopropil)-*N*-metil-1,3-propanodiamina, se obtuvieron 784 mg (61%) de un sólido blanco: pf >130°C (desc.); ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 1.81-1.96 (m, 4H, 2xCH₂), 2.09-2.12 (m, 2H, 2xCH₂), 2.50-2.62 (m, 2H, 2xCH₂), 2.68-2.81 (m, 2H, 2xCH₂), 2.70 (s, 3H, CH₃), 2.89-3.05 (m, 4H, 2xCH₂N, 2H, 2xCH₂), 3.75 (sa, 4H, 2xCH₂N), 5.26 (dd, 2H, 2xCH, J= 13.1 Hz, J= 5.2 Hz), 7.89-7.92 (m, 8H, Ar), 9.97 (sa, 1H, NH); ¹³C-RMN (DMSO-*d*₆) δ 171.8, 169.8, 167.2, 135.0, 131.2, 123.5, 52.6, 49.5, 36.9, 38.8, 31.2, 22.2, 21.3; Análisis calculado para C₃₃H₃₄ClN₅O₈: %C 59.68, %H 5.16, %N 15.34; exp. %C 57.52, %H 4.99, %N 15.41.

20 En la siguiente tabla se exponen más ejemplos de derivados de glutarimida de fórmulas I, Ia y Ib:

Ej	For	Z	Y	n	R	R'	Q
22	I	1,3-dioxopirrolo[3,4- <i>b</i>]piridin-6-il	H	-	-	-	-
23	I	1,3-dioxopirrolo[3,4- <i>c</i>]piridin-6-il	H	-	-	-	-
24	I	ftalimido	(CH ₂) _n NRR'	2	Et	Et	-
25	I	ftalimido	(CH ₂) _n NRR'	2	-(CH ₂) ₄ -		-
26	I	ftalimido	(CH ₂) _n NRR'	3	CH ₃	CH ₃	-

27	I	ftalimido	$(CH_2)_nNRR'$	3	Et	Et	-
28	I	ftalimido	$(CH_2)_nNRR'$	3	-(CH_2) ₄ -		-
29	I	1,8-naftalimido	$(CH_2)_nNRR'$	2	Et	Et	-
30	I	1,8-naftalimido	$(CH_2)_nNRR'$	2	-(CH_2) ₄ -		-
31	I	1,8-naftalimido	$(CH_2)_nNRR'$	3	CH ₃	CH ₃	-
32	I	1,8-naftalimido	$(CH_2)_nNRR'$	3	Et	Et	-
33	I	1,8-naftalimido	$(CH_2)_nNRR'$	3	-(CH_2) ₄ -		-
34	I	Difenilmaleimido	$(CH_2)_nNRR'$	2	Et	Et	-
35	I	Difenilmaleimido	$(CH_2)_nNRR'$	2	-(CH_2) ₄ -		-
36	I	Difenilmaleimido	$(CH_2)_nNRR'$	3	CH ₃	CH ₃	-
37	I	Difenilmaleimido	$(CH_2)_nNRR'$	3	Et	Et	-
38	I	Difenilmaleimido	$(CH_2)_nNRR'$	3	-(CH_2) ₄ -		-
39	I	1,2-naftalimido	$(CH_2)_nNRR'$	2	Et	Et	-
40	I	1,2-naftalimido	$(CH_2)_nNRR'$	2	-(CH_2) ₄ -		-
41	I	1,2-naftalimido	$(CH_2)_nNRR'$	3	CH ₃	CH ₃	-
42	I	1,2-naftalimido	$(CH_2)_nNRR'$	3	Et	Et	-
43	I	1,2-naftalimido	$(CH_2)_nNRR'$	3	-(CH_2) ₄ -		-
44	I	2,3-naftalimido	$(CH_2)_nNRR'$	2	Et	Et	-
45	I	2,3-naftalimido	$(CH_2)_nNRR'$	2	-(CH_2) ₄ -		-
46	I	2,3-naftalimido	$(CH_2)_nNRR'$	3	CH ₃	CH ₃	-
47	I	2,3-naftalimido	$(CH_2)_nNRR'$	3	Et	Et	-
48	I	2,3-naftalimido	$(CH_2)_nNRR'$	3	-(CH_2) ₄ -		-
49	I	1,3-dioxopirrolo[3,4-b]piridin-6-il	$(CH_2)_nNRR'$	2	CH ₃	CH ₃	-
50	I	1,3-dioxopirrolo[3,4-b]piridin-6-il	$(CH_2)_nNRR'$	2	Et	Et	-

51	I	1,3-dioxopirrolo[3,4-b]piridin-6-il	(CH ₂) _n NRR'	2	-(CH ₂) ₄ -		-
52	I	1,3-dioxopirrolo[3,4-b]piridin-6-il	(CH ₂) _n NRR'	3	CH ₃	CH ₃	-
53	I	1,3-dioxopirrolo[3,4-b]piridin-6-il	(CH ₂) _n NRR'	3	Et	Et	-
54	I	1,3-dioxopirrolo[3,4-b]piridin-6-il	(CH ₂) _n NRR'	3	-(CH ₂) ₄ -		-
55	I	1,3-dioxopirrolo[3,4-c]piridin-6-il	(CH ₂) _n NRR'	2	CH ₃	CH ₃	-
56	I	1,3-dioxopirrolo[3,4-c]piridin-6-il	(CH ₂) _n NRR'	2	Et	Et	-
57	I	1,3-dioxopirrolo[3,4-c]piridin-6-il	(CH ₂) _n NRR'	2	-(CH ₂) ₄ -		-
58	I	1,3-dioxopirrolo[3,4-c]piridin-6-il	(CH ₂) _n NRR'	3	CH ₃	CH ₃	-
59	I	1,3-dioxopirrolo[3,4-c]piridin-6-il	(CH ₂) _n NRR'	3	-Et	-Et	--
60	I	1,3-dioxopirrolo[3,4-c]piridin-6-il	(CH ₂) _n NRR'	3	-(CH ₂) ₄ -		-
61	la	-	(CH ₂) _n NRR'	2	Et	Et	-
62	la	-	(CH ₂) _n NRR'	2	-(CH ₂) ₄ -		-
63	la	-	(CH ₂) _n NRR'	3	CH ₃	CH ₃	-
64	la	-	(CH ₂) _n NRR'	3	Et	Et	-
65	la	-	(CH ₂) _n NRR'	3	-(CH ₂) ₄ -		-

66	Ib	1,8-naftalimido	-	-	-	-	(CH ₂) ₂ N(CH ₃)(CH ₂) ₂
67	Ib	1,8-naftalimido	-	-	-	-	(CH ₂) ₃ N(CH ₃)(CH ₂) ₃
68	Ib	1,2-naftalimido	-	-	-	-	(CH ₂) ₂ N(CH ₃)(CH ₂) ₂
69	Ib	1,2-naftalimido	-	-	-	-	(CH ₂) ₃ N(CH ₃)(CH ₂) ₃
70	Ib	2,3-naftalimido	-	-	-	-	(CH ₂) ₂ N(CH ₃)(CH ₂) ₂
71	Ib	2,3-naftalimido	-	-	-	-	(CH ₂) ₃ N(CH ₃)(CH ₂) ₃
72	Ib	difenilmaleimido	-	-	-	-	(CH ₂) ₂ N(CH ₃)(CH ₂) ₂
73	Ib	difenilmaleimido	-	-	-	-	(CH ₂) ₃ N(CH ₃)(CH ₂) ₃
74	Ib	3-nitro naftalimido	-	-	-	-	(CH ₂) ₂ N(CH ₃)(CH ₂) ₂
75	Ib	3-nitro naftalimido	-	-	-	-	(CH ₂) ₃ N(CH ₃)(CH ₂) ₃
76	Ib	3-amino naftalimido	-	-	-	-	(CH ₂) ₂ N(CH ₃)(CH ₂) ₂
77	Ib	3-amino naftalimido	-	-	-	-	(CH ₂) ₃ N(CH ₃)(CH ₂) ₃
78	Ib	1,3- dioxopirrolo[3,4- b]piridin-6-il	-	-	-	-	(CH ₂) ₂ N(CH ₃)(CH ₂) ₂
79	Ib	1,3- dioxopirrolo[3,4- b]piridin-6-il	-	-	-	-	(CH ₂) ₃ N(CH ₃)(CH ₂) ₃
80	Ib	1,3- dioxopirrolo[3,4- c]piridin-6-il	-	-	-	-	(CH ₂) ₂ N(CH ₃)(CH ₂) ₂
81	Ib	1,3- dioxopirrolo[3,4- c]piridin-6-il	-	-	-	-	(CH ₂) ₃ N(CH ₃)(CH ₂) ₃

EXPLOTACION INDUSTRIAL

5 Los nuevos compuestos derivados de fórmulas I, Ia y Ib son susceptibles de aplicación en la industria farmacéutica,

27

donde pueden ser elaborados para su utilización en clínica, tanto como base libre como en forma de alguna de las sales citadas, bien en forma inyectable, en cápsulas, grageas, tabletas o por cualquier otro medio comúnmente admitido. Por 5 ejemplo, un inyectable liofilizado puede ser: Fármaco (100 mg), ácido orgánico o inorgánico, en cantidad suficiente para neutralizar, o agua destilada apirógena USP, en cantidad suficiente para disolver, liofilizando a continuación.

10

15

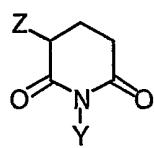
20

25

30

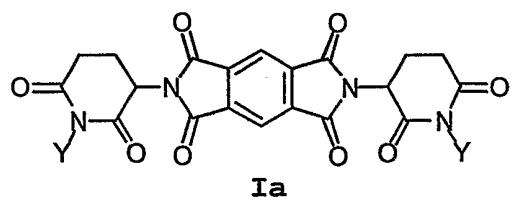
REIVINDICACIONES

1. Derivados de glutarimida, homólogos sintéticos de la talidomida, caracterizados esencialmente por presentar la
5 fórmula general I:



I

10 donde Z es una imida del tipo ftalimido, maleimido, 1,2-,
2,3- ó 1,8-naftalimido con o sin sustituyentes de los
habituales en la química orgánica como alquilos,
alquilidenos, alquinos, arilos, o grupos funcionales como
halógenos, alcoholes, tioles, éteres, tioéteres, sulfóxidos,
15 sulfonas, aminas con o sin sustituyentes, nitro, aldehidos,
cetonas, nitrilo, ácidos carboxílicos y cualquiera de sus
derivados, como esteres, amidas, hidrazidas, ácidos
hidroxámicos, con o sin sustituyentes, ácidos sulfónicos y
cualquiera de sus derivados equivalentes a los citados para
20 los ácidos carboxílicos, etc; o una bisimida del tipo Ia:



Ia

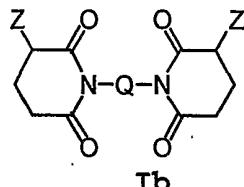
25 con o sin sustituyentes del tipo de los indicados más
arriba. Y puede ser hidrógeno, excepto cuando la imida es
una ftalimida, o 1,2- o 1,8-naftalimido sin sustituyentes;
o también puede ser una cadena de dialquilaminoalquilo del
tipo -(CH2)n-NRR', en la que R y R' pueden ser grupos

alquilo o cicloalquilo C₁-C₆ iguales o diferentes y n puede ser de 0 a 5, y, si existen centros quirales o cualquier otro tipo de isomería espacial, todos los estereoisómeros son contemplados.

5

2. Compuestos homólogos de derivados de glutarimida, según reivindicación 1, de naturaleza dimérica, de fórmula **Ib**:

10



donde Q es una cadena polimetilénica, lineal o ramificada con uno o más heteroátomos, iguales o diferentes, como nitrógeno, oxígeno o azufre.

15

3. Derivados de glutarimida, según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizados por presentar una actividad antiangiogénica concomitante con los tumores sólidos, así como una acción inhibidora del factor de necrosis tumoral alfa, TNF- α .

20

4. Derivados de glutarimida de fórmula **I**, según reivindicaciones 1 y 3, en los que Z = ftalimido e Y = dimetilaminoetilo, Z = difenilmaleimido e Y = dimetilaminoetilo, Z = 1,2-naftalimido e Y = dimetilaminoetilo, Z = 2,3-naftalimido e Y = dimetilaminoetilo, Z = 1,8-naftalimido e Y = dimetilaminoetilo, Z = 3-nitro-1,8-naftalimido e Y = dimetilaminoetilo, y Z = 3-amino-1,8-naftalimido e Y = dimetilaminoetilo, como realizaciones preferidas.

25

5. Derivados de glutarimida de fórmula **Ia**, según reivindicaciones 1 y 3, en los que Y = hidrógeno e Y = dimetilaminoetilo, como realizaciones preferidas.

5 6. Derivados de glutarimida de fórmula **Ib**, según reivindicaciones 2 y 3, en los que Z = ftalimido y Q = etilmetilaminoetilo, Z = difenilmaleimido y Q = etilmetilaminoetilo, Z = 1,2-naftalimido y Q = etilmetilaminoetilo, Z = 2,3-naftalimido y Q = etilmetilaminoetilo, Z = 1,8-naftalimido y Q = etilmetilaminoetilo, Z = 3-nitro-1,8-naftalimido y Q = propilmetilaminopropilo, y Z = 3-amino-1,8-naftalimido y Q = propilmetilaminopropilo, como realizaciones preferidas.

15 7. Sales farmacológicamente aceptables o profármacos de sales de derivados de glutarimida, según reivindicaciones 1, 2 y 3, cuando estos derivados tengan carácter básico, tales como sulfato, metanosulfonato, hidrocloruro, fosfato, nitrato, acetato, propionato, butirato, palmitato, oxalato, 20 malonato, maleato, malato, fumarato, citrato, benzoato, etc.

8. Uso de compuestos derivados de glutarimida, según reivindicaciones 1, 2 y 3, en la preparación de medicamentos destinados a inhibir la angiogénesis concomitante con los 25 tumores sólidos, así como al factor de necrosis tumoral alfa, TNF- α .

9. Medicamentos, algunos de cuyos principios activos sean derivados de glutarimida, según reivindicación 8, 30 utilizables bien de forma inyectable, en cápsulas, grageas o tabletas, o por cualquier otro medio disponible en clínica.

10. Obtención industrial de compuestos derivados de glutarimida, según reivindicaciones 1, 2 y 3, en base a cualquiera de los métodos utilizados en la síntesis orgánica.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES 02/00092

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

CIP⁷ C07D 211/88, A61K 31/4412, A61P 35/00, C07D 401/04, 401/14, 401/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

CIP⁷

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY, HCAPLUS, BIELSTEIN, CIBEPAT, EPOQUE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KOVACS, K y col. Synthesis of glutamine and pyroglutamyl glutamine derivatives substituted in carboxamide nitrogen. Acta Phys. Chemical. 1996, Vol. 12, Nº 3-4, pages 143-150 (compound with RN 15263-23-7 and abstract). HCAPLUS [en línea] [recuperado el 2002-06-03]. Recuperado de SIN International, Columbus, Ohio (EE.UU.) N° de acceso 1967: 454423.	1, 7, 10
X	US 3553217 A (JORGE P.LI y col.) 05.01.1971. compound of RN 31804-66-7, example 2 and claims 1-3.	1, 10
X	WO 9844908 A (UNIV.LELAND STANFORD JUNIOR) 15.10.1998. claim 3; compound with RN 31804-66-7; page 7, lines 20-21, claim 7.	1, 2, 7, 8, 9
X	EP 1004580 A (CEGENE CORP.) 31.05.2000. claim 6, compound with RN 173590-25-5 and RN 31804-66-7; claims 24 and 26. compound with RN 167887-29-8	1, 2, 7, 8, 9, 10
A		1

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 June 2002 (10.02.2002)

Date of mailing of the international search report

28 June 2002 (28.06.2002)

Name and mailing address of the ISA/

S.P.T.O.

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES 02/00092

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GB 1075420 A (CHEMIE GRUENENTHAL) 12.07.1967. the whole document compound with RN 14656-93-0	1, 10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/ES 02/00092

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 3553217 A	05.01.1971	NINGUNO	
WO 9844908 A	15.10.1998	NINGUNO	
EP 1004580 A	31.05.2000	RU 2174516 C PL 180377 B B US 6200987 B US 6075041 A EP 1004581 A EP 1004572 A NZ 329258 A US 5877200 A NZ 329259 A NZ 268812 A AU687843 B US 5698579 A HU 75312 A US 5605914 A US 5463063 A WO 9501348 A SK 166595 A PL 312386 A EP 0706521 A CZ 9600010 A CA 2166315 A AU 7216794 A FI 956362 A JP 9500872 T T	10.10.2001 31.10.2001 13.03.2001 13.06.2000 31.05.2000 31.05.2000 30.08.1999 02.03.1999 28.07.1998 27.04.1998 05.03.1998 16.12.1997 28.05.1997 25.02.1997 31.10.1995 12.01.1995 08.01.1997 15.04.1996 17.04.1996 16.10.1996 12.01.1995 24.01.1995 26.02.1996 28.01.1997
GB 1075420 A	12.07.1967	NO 123088 B B IL 25595 A PH 10158 A US 3563986 A US 3560495 A FR 1592059 A FR 5806M M SE 311361 B OA 1951 A DE 1670391 A DE 1545707 A DE 1545706 A DE 1545672 A CH 485707 A CH 478117 A BE 680696 A NL 6606210 A	27.09.1971 28.01.1971 13.09.1971 16.02.1971 02.02.1971 11.05.1970 19.02.1968 09.06.1969 04.02.1970 05.11.1970 12.06.1969 09.10.1969 07.08.1969 15.02.1970 15.09.1969 07.11.1966 10.11.1966

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº
PCT/ES 02/00092A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD
CIP⁷ C07D 211/88, A61K 31/4412, A61P 35/00, C07D 401/04, 401/14, 401/12

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima consultada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de clasificación)
CIP⁷

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

REGISTRY, HCAPLUS, BIELSTEIN, CIBEPAT, EPOQUE

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
X	KOVACS, K y col. Synthesis of glutamine and pyroglutamyl glutamine derivatives substituted in carboxamide nitrogen. Acta Phys. Chemical. 1996, Vol. 12, Nº 3-4, páginas 143-150 (compuesto con RN 15263-23-7 y Resumen). HCAPLUS [en línea] [recuperado el 2002-06-03]. Recuperado de STN International, Columbus, Ohio (EE.UU.) Nº de acceso 1967: 454423.	1,7, 10
X	US 3553217 A (JORGE P.LI y col.) 05.01.1971. Compuesto de RN 31804-66-7, ejemplo 2 y reivindicaciones 1-3.	1, 10
X	WO 9844908 A (UNIV.LELAND STANFORD JUNIOR) 15.10.1998. Reivindicación 3; compuesto con RN 31804-66-7; página 7, líneas 20-21, reivindicación 7.	1, 2, 7, 8, 9
X	EP 1004580 A (CEGENE CORP.) 31.05.2000. Reivindicación 6, compuesto con RN 173590-25-5 y RN 31804- 66- 7; reivindicaciones 24 y 26. Compuesto con RN 167887-29-8	1, 2, 7, 8, 9, 10
A		1

 En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos Los documentos de familia de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:

“A” documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.

“E” solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.

“L” documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).

“O” documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.

“P” documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.

“T” documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.

“X” documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.

“Y” documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.

“&” documento que forma parte de la misma familia de patentes.

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.) 10 junio 2002 (10.06.2002)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

28 JUN 2002 28.06.02

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional O.E.P.M.

Funcionario autorizado

Elena ALBARRÁN

C/Panamá, 1, 28071-Madrid, España.
nº de fax +34 91 3495304

nº de teléfono + 34 91 34 95595

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud in
cional nº

PCT/ES 02/00092

C (Continuación).		DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES
Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
A	GB 1075420 A (CHEMIE GRUENENTHAL) 12.07.1967. Todo el documento. Compuesto con RN 14656-93-0	1, 10

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud interna al nº

PCT/ES 02/00092

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
US 3553217 A	05.01.1971	NINGUNO	
WO 9844908 A	15.10.1998	NINGUNO	
EP 1004580 A	31.05.2000	RU 2174516 C PL 180377 B B US 6200987 B US 6075041 A EP 1004581 A EP 1004572 A NZ 329258 A US 5877200 A NZ 329259 A NZ 268812 A AU687843 B US 5698579 A HU 75312 A US 5605914 A US 5463063 A WO 9501348 A SK 166595 A PL 312386 A EP 0706521 A CZ 9600010 A CA 2166315 A AU 7216794 A FI 956362 A JP 9500872 T T	10.10.2001 31.10.2001 13.03.2001 13.06.2000 31.05.2000 31.05.2000 30.08.1999 02.03.1999 28.07.1998 27.04.1998 05.03.1998 16.12.1997 28.05.1997 25.02.1997 31.10.1995 12.01.1995 08.01.1997 15.04.1996 17.04.1996 16.10.1996 12.01.1995 24.01.1995 26.02.1996 28.01.1997
GB 1075420 A	12.07.1967	NO 123088 B B IL 25595 A PH 10158 A US 3563986 A US 3560495 A FR 1592059 A FR 5806M M SE 311361 B OA 1951 A DE 1670391 A DE 1545707 A DE 1545706 A DE 1545672 A CH 485707 A CH 478117 A BE 680696 A NL 6606210 A	27.09.1971 28.01.1971 13.09.1976 16.02.1971 02.02.1971 11.05.1970 19.02.1968 09.06.1969 04.02.1970 05.11.1970 12.06.1969 09.10.1969 07.08.1969 15.02.1970 15.09.1969 07.11.1966 10.11.1966