



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 278 574**

51 Int. Cl.:

**C07D 211/88** (2006.01)

**A61K 31/395** (2006.01)

**C07D 209/46** (2006.01)

**C07D 401/04** (2006.01)

**C07D 401/12** (2006.01)

**C07D 403/06** (2006.01)

**C07D 405/12** (2006.01)

**C07C 229/34** (2006.01)

**C07D 209/48** (2006.01)

**C07D 213/55** (2006.01)

**A61P 43/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **00200491 .9**

86 Fecha de presentación : **01.07.1994**

87 Número de publicación de la solicitud: **1004580**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **31.05.2000**

54 Título: **Imidas como inhibidores de TNF $\alpha$ .**

30 Prioridad: **02.07.1993 US 87510**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.08.2007**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.08.2007**

73 Titular/es: **CELGENE CORPORATION**  
**86 Morris Avenue**  
**Summit, New Jersey 07901, US**

72 Inventor/es: **Muller, George W.**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Imidas como inhibidores de  $\text{TNF}_\alpha$ .

5 La presente invención se refiere a compuestos y composiciones que previenen o reducen con inhibidor la producción de  $\text{TNF}_\alpha$ .

10 El  $\text{TNF}_\alpha$ , o factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , es una citoquina que es liberada principalmente por fagocitos mononucleares en respuesta a diversos inmunoestimuladores. Cuando se administra a animales o seres humanos provoca inflamación, fiebre, efectos cardiovasculares, hemorragia, coagulación y respuestas de fase aguda similares a las observadas durante infecciones agudas y estados de choque.

15 La producción excesiva o regulada al alza de  $\text{TNF}_\alpha$  se ha relacionado con un número de estados patológicos. Estos incluyen endotoxemia y/o síndrome de choque {Tracey y otros, *Nature* **330**, 662-664 (1987) y Hinshaw y otros, *Circ. Shock* **30**, 279-292 (1990)}; caquexia {Dezube y otros, *Lancet*, **335** (8690), 662 (1990)} y síndrome de dificultad respiratoria del adulto en el que se ha detectado una concentración de  $\text{TNF}_\alpha$  por encima de 12.000 pg/ml en aspirados pulmonares de pacientes con ARDS (Millar y otros, *Lancet* **2** (8665), 712-714 (1989)). La infusión sistémica de  $\text{TNF}_\alpha$  recombinante también daba como resultado cambios observados típicamente en el ARDS (Ferrai-Baliviera y otros, *Arch. Surg.* **124** (12), 1400-1405 (1989)).

20 El  $\text{TNF}_\alpha$  parece estar implicado en enfermedades de resorción ósea, incluyendo artritis en la que se ha determinado que, cuando se activan, los leucocitos producirán una actividad de resorción ósea, y los datos sugieren que el  $\text{TNF}_\alpha$  contribuye a esta actividad. (Bertolini y otros, *Nature* **319**, 516-518 (1986) y Johnson y otros, *Endocrinology* **124** (3), 1424-1427 (1989)). Se ha determinado que el  $\text{TNF}_\alpha$  estimula la resorción ósea e inhibe la formación de hueso *in vitro* e *in vivo* a través de una estimulación de la formación y activación de osteoclastos combinada con una inhibición de la función de los osteoblastos. Aunque el  $\text{TNF}_\alpha$  puede estar implicado en muchas enfermedades de resorción ósea, incluyendo artritis, el enlace más convincente con la enfermedad es la asociación entre la producción de  $\text{TNF}_\alpha$  por tejidos tumorales o del huésped y la hipercalcemia asociada con enfermedades malignas (Calci. Tissue Int. (US) **46** (Supl.), S3-10 (1990)). En la reacción del injerto contra el huésped, niveles de  $\text{TNF}_\alpha$  en suero incrementados se han asociado con una complicación principal después de trasplantes de médula ósea alogénicos agudos (Holler y otros, *Blood*, **75**(4), 1011-1016 (1990)).

35 La malaria cerebral es un síndrome neurológico hiperagudo letal asociado con altos niveles en sangre de  $\text{TNF}_\alpha$  y la complicación más grave que se produce en pacientes con malaria. Los niveles de  $\text{TNF}_\alpha$  en suero se correlacionaron directamente con la gravedad de la enfermedad y el pronóstico en pacientes con ataques de malaria agudos (Grau y otros, *N. Engl. J. Med.* **320**(24), 1586-1591 (1989)).

40 El  $\text{TNF}_\alpha$  también representa un papel en el área de enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas. La deposición de partículas de sílice conduce a la silicosis, una enfermedad de fallo respiratorio progresivo provocado por una reacción fibrótica. El anticuerpo para el  $\text{TNF}_\alpha$  bloqueaba completamente la fibrosis pulmonar inducida por sílice en ratones {Pignet y otros, *Nature*, **344**:245-247 (1990)}. Altos niveles de producción de  $\text{TNF}_\alpha$  (en el suero y en macrófagos aislados) se han demostrado en modelos animales de fibrosis inducida por sílice y amianto {Bissonnette y otros, *Inflammation* **13**(3), 329-339 (1989)}. Se ha encontrado que los macrófagos alveolares de pacientes con sarcoidosis pulmonar liberan espontáneamente cantidades masivas de  $\text{TNF}_\alpha$  en comparación con macrófagos de donantes normales {Baughman y otros, *J. Lab. Clin. Med.* **115**(1), 36-42 (1990)}.

50 El  $\text{TNF}_\alpha$  también se ha relacionado con la respuesta inflamatoria que sigue a la reperusión, llamada lesión por reperusión, y es una causa principal de daño tisular después de la pérdida de flujo sanguíneo (Vedder y otros, *PNAS* **87**, 2643-2646 (1990)). El  $\text{TNF}_\alpha$  también altera las propiedades de las células endoteliales y tiene diversas actividades procoagulantes, tales como la producción de un incremento en la actividad procoagulante de factores tisulares y la supresión de la ruta de la proteína C anticoagulante así como la regulación a la baja de la expresión de trombomodulina {Sherry y otros, *J. Cell Biol.* **107**, 1269-1277 (1988)}. El  $\text{TNF}_\alpha$  tiene actividades proinflamatorias que junto con su producción temprana (durante la fase inicial de un episodio inflamatorio) hacen de él un mediador probable de la lesión tisular en varios trastornos importantes incluyendo, pero no limitados a, infarto de miocardio, apoplejía y choque circulatorio. De importancia específica puede ser la expresión inducida por  $\text{TNF}_\alpha$  de moléculas de adhesión, tales como molécula de adhesión intercelular (ICAM) o molécula de adhesión de leucocitos endoteliales (ELAM) sobre células endoteliales {Munro y otros, *Am. J. Path.* **135**(1), 121-132 (1989)}.

60 Por otra parte, se sabe ahora que el  $\text{TNF}_\alpha$  es un potente activador de la replicación de retrovirus, incluyendo la activación de HIV-1. (Duh y otros, *Proc. Nat. Acad. Sci.* **86**, 5974-5978 (1989); Poll y otros, *Proc. Nat. Acad. Sci.* **87**, 782-785 (1990); Monto y otros, *Blood* **79**, 2670 (1990); Clouse y otros, *J. Immunol.* **142**, 431-438 (1989); Poll y otros, *AIDS Res. Hum. Retrovirus*, 191-197 (1992)). El SIDA resulta de la infección de linfocitos T con virus de inmunodeficiencia humana (HIV). Se han identificado al menos tres tipos de cepas de HIV, es decir HIV-1, HTV-2 y HIV-3. Como consecuencia de la infección por HIV, la inmunidad mediada por células T se deteriora y los individuos infectados manifiestan infecciones oportunistas graves y/o neoplasmas inusuales. La entrada del HIV en el linfocito T requiere la activación del linfocito T. Otros virus, tales como HIV-1, HIV-2, infectan los linfocitos T después de la activación de células T y tal expresión y/o replicación de proteína del virus está mediada o mantenida por tal activación de células T. Una vez que un linfocito T activado se infecta con HIV, el linfocito T debe continuar manteniéndose en

un estado activado para permitir la expresión del gen de HIV y/o la replicación de HIV. Las citoquinas, especialmente  $TNF_{\alpha}$ , están implicadas en la expresión de la proteína de HIV y/o la replicación del virus mediadas por células T activadas representando un papel en el mantenimiento de la activación de linfocitos T. Por lo tanto, la interferencia con la actividad de citoquinas, tal como la prevención o la inhibición de la producción de citoquinas, principalmente

5  $TNF_{\alpha}$ , en un individuo infectado con HIV ayuda a limitar el mantenimiento del linfocito T provocado por infección con HIV.

Los monocitos, los macrófagos y las células relacionadas, tales como células de Kupffer y gliales, también se han relacionado con el mantenimiento de la infección con HIV. Estas células, como las células T, son dianas para la replicación viral y el nivel de replicación viral depende del estado de activación de las células {Rosenberg y otros, The Immunopathogenesis of HIV Infection, Advances in Immunology, **57** (1989)}. Se ha mostrado que las citoquinas, tales como  $TNF_{\alpha}$ , activan la replicación de HIV en monocitos y/o macrófagos (Poli y otros, Proc. Natl. Acad. Sci., **87**, 782-784 (1990)), por lo tanto, la prevención o inhibición de la producción o la actividad de citoquinas ayuda a limitar la progresión del HIV según se indica anteriormente para las células T. Estudios adicionales han identificado al  $TNF_{\alpha}$  como un factor común en la activación de HIV *in vitro* y han proporcionado un mecanismo de activación claro a través de una proteína reguladora nuclear encontrada en el citoplasma de células (Osborn y otros, PNAS, **86**, 2336-2340). Esta evidencia sugiere que una reducción de las síntesis de  $TNF_{\alpha}$  puede tener un efecto antiviral en infecciones con HIV, reduciendo la transcripción y así la producción de virus.

La replicación viral en el SIDA de HIV latente en líneas de células T y macrófagos puede ser inducida por  $TNF_{\alpha}$  {Folks y otros, PNAS **86**, 2365-2368 (1989)}. Un mecanismo molecular para la actividad inductora del virus es sugerido por la capacidad del  $TNF_{\alpha}$  para activar una proteína reguladora génica (NFKB) encontrada en el citoplasma de células, que promueve la replicación de HIV a través de la unión a una secuencia génica reguladora viral (LTR) {Osborn y otros, PNAS **86**, 2336-2340 (1989)}. El  $TNF_{\alpha}$  en la caquexia asociada con SIDA es sugerido por  $TNF_{\alpha}$  en suero elevado y altos niveles de producción espontánea de  $TNF_{\alpha}$  en monocitos de sangre periférica de pacientes (Wright y otros J. Immunol. **141**(1), 99-104 (1988)).

El  $TNF_{\alpha}$  se ha relacionado en diversos papeles con otras infecciones virales, tales como el virus de citomegalia (CMV), el virus de influenza, el adenovirus y la familia herpes de virus por razones similares a las apuntadas.

Por lo tanto, se predice que prevenir o inhibir la producción o la acción de  $TNF_{\alpha}$  es una estrategia terapéutica potente para muchas enfermedades inflamatorias, infecciosas, inmunológicas o malignas. Estas incluyen, pero no se restringen a, choque séptico, sepsis, choque endotóxico, choque hemodinámico y síndrome de sepsis, lesión por reperfusión postisquémica, malaria, infección micobacteriana, meningitis, psoriasis, fallo cardíaco congestivo, enfermedad fibrótica, caquexia, rechazo de injertos, cáncer, una enfermedad autoinmune, infecciones oportunistas en el SIDA, artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, otros estados artríticos, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, ENL en la lepra, daño por radiación y lesión alveolar hiperóxica. Esfuerzos dirigidos a la supresión de los efectos de  $TNF_{\alpha}$  han variado de la utilización de esteroides tales como dexametasona y prednisolona al uso de anticuerpos tanto policlonales como monoclonales (Beutler y otros, Science **234**, 470-474 (1985); WO 92/11383).

El factor nuclear kB (NFKB) es un activador transcripcional pleiotrópico (Lenardo, y otros Cell 1989, **58**, 227-29). El NFKB se ha relacionado como un activador transcripcional en una variedad de estados patológicos e inflamatorios y se cree que regula los niveles de citoquinas incluyendo, pero no limitadas a,  $TNF_{\alpha}$ , y también que es un activador de la transcripción de HIV (Dbaibo y otros, J. Biol. Chem. 1993, 17762-66; Duh y otros, Proc. Natl. Acad. Sci. 1989, **86**, 5974-78; Bachelierie y otros, Nature 1991, **350**, 709-12; Boswas y otros, J. Acquired Immune Deficiency Syndrome 1993, **6**, 778-786; Suzuki y otros, Biochem. And Biophys. Res. Comm. 1993, **193**, 277-83; Suzuki y otros, Biochem. And Biophys. Res Comm. 1992, **189**, 1709-15; Suzuki y otros, Biochem. Mol. Bio. Int. 1993, **31**(4), 693-700; Shakhov y otros 1990, **171**, 35-47 y Staal y otros, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1990, **87**, 9943-47). Así, la inhibición de la unión a NFKB puede regular la transcripción de un gen o genes de citoquinas y a través de esta modulación y otros mecanismos ser útil en la inhibición de una multitud de estados patológicos. Los compuestos reivindicados en esta patente pueden inhibir la acción de NFKB en el núcleo y así son útiles en el tratamiento de una variedad de enfermedades incluyendo, pero no limitadas a, artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, otros estados artríticos, choque séptico, sepsis, choque endotóxico, enfermedad del injerto contra el huésped, debilidad, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, ENL en la lepra, HIV, SIDA e infecciones oportunistas en el SIDA.

Los niveles de  $TNF_{\alpha}$  y NFKB están influenciados por un ciclo de retroalimentación recíproco. Según se apunta anteriormente, los compuestos de la presente invención afectan a los niveles tanto de  $TNF_{\alpha}$  como de NFKB. Sin embargo, no se sabe en este momento cómo los compuestos de la presente invención regulan los niveles de  $TNF_{\alpha}$ , NFKB o ambos.

V. Günzler y otros, Arzneim.-Forsch./Drug Res. **36** (II), Nr. 7 (1986) describen productos de hidrólisis de talidomida y sus efectos inmunológicos.

A.U. De y D. Pal, Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. **66**, No. 2, 1977, páginas 232-234, describen la síntesis y la evaluación de ciertos análogos de glutarimida.

Xu y otros describen la síntesis y la actividad antitumoral de algunos derivados de glutamina (Chemical Abstracts, Vol. 118, N° 1, página 901, 1993).

Jönsson y otros, Acta Parm. Suecica 9, 431-446 (1972), describen la síntesis y la actividad teratogénica en conejos de algunos derivados de ftalimida.

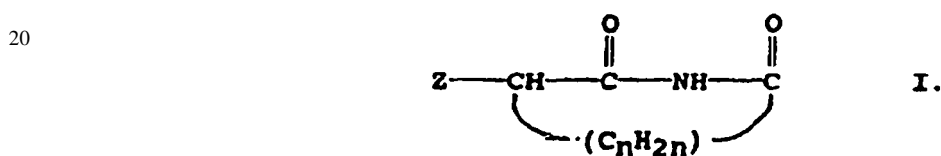
Abo-Sier y otros, *Pharmazie* 32, H. 3 (1977), páginas 149-150, describen la síntesis y la evaluación de derivados 3,4,5-trimetoxibencílicos de ciertos aminoácidos.

10 WO 92/14455 describe la síntesis y la evaluación de derivados de 2,6-dioxopiperidina.

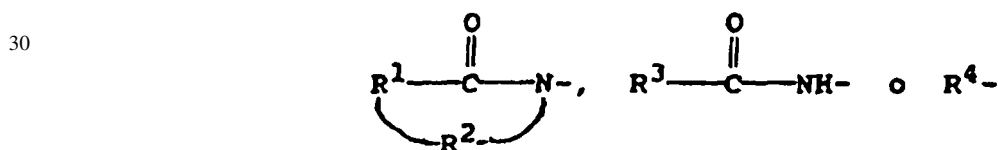
### Descripción detallada

La presente invención se basa en el descubrimiento de que una clase de imidas no polipeptídicas descritas más a 15 fondo aquí parecen inhibir la acción de  $\text{TNF}_{\alpha}$ .

Un primer aspecto de la presente invención trata de compuestos de la fórmula



en la que  $Z$  es



35 en las que

40 R<sup>1</sup> es el residuo divalente de (i) 3,4-piridina, (ii) pirrolidina, (iii) imidazol, (iv) naftaleno, (v) tiofeno o (vi) un alcano lineal o ramificado de 2 a 6 átomos de carbono, no sustituido o sustituido con fenilo o fenilo sustituido con nitro, ciano, trifluorometilo, carbetoxi, carbometoxi, carbopropoxi, acetilo, carbamilo, acetoxi, carboxi, hidroxilo, amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o halo, en donde los enlaces divalentes de dicho residuo están en átomos de carbono del anillo vecinos:

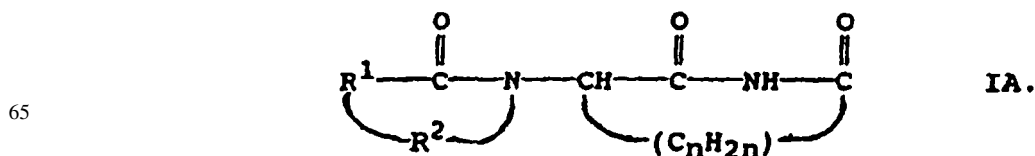
$$R^2 \text{ es } -CO-O-SO_2-;$$

R<sup>3</sup> es (i) fenilo sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de nitro, ciano, trifluorometilo, carbetoxi, carbometoxi, carbopropoxi, acetilo, carbamoilo, acetoxi, hidroxilo, amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, (ii) piridilo, (iii) pirrolilo, (iv) imidazolilo, (v) naftilo, (vi) tienilo, (vii) quinolilo, (viii) furilo o (ix) indolilo;

R<sup>4</sup> es alanilo, arginilo, glicilo, fenilglicilo, histidilo, leucilo, isoleucilo, lisilo, metionilo, prolilo, sarcosilo, serilo, homoserilo, treonilo, tironilo, tirosilo, valilo, bencimidol-2-ilo, benzoxazol-2-ilo o fenilcarbamoilo;  
y

55 n tiene un valor de 1, 2 ó 3, y en donde el compuesto se especifica adicionalmente según se define en las reivindicaciones.

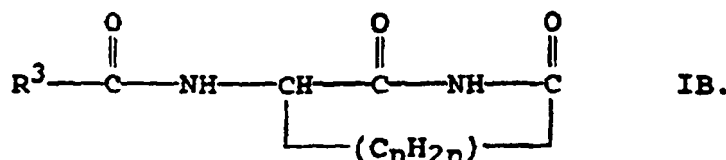
Más particularmente, una primera subclase preferida trata de compuestos de la fórmula:



en la que R<sup>1</sup> es el residuo divalente de (i) 3,4-piridina, (ii) pirrolidina, (iii) imidazol, (iv) naftaleno, (v) tiofeno o (vi) un alcano lineal o ramificado de 2 a 6 átomos de carbono, no sustituido o sustituido con fenilo o fenilo sustituido con nitro, ciano, trifluorometilo, carbetoxi, carbometoxi, carboxipropoxi, acetilo, carbamilo, acetoxi, carboxi, hidroxi, amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o halo, en donde los enlaces divalentes de dicho residuo están en átomos de carbono del anillo vecinos; R<sup>2</sup> es -CO- o -SO<sub>2</sub>-; y n tiene un valor de 1, 2 ó 3.

Compuestos preferidos de Fórmula IA incluyen aquellos en los que R<sup>1</sup> es un residuo divalente de piridina, naftaleno o imidazol, R<sup>2</sup> es -CO- y n es 2.

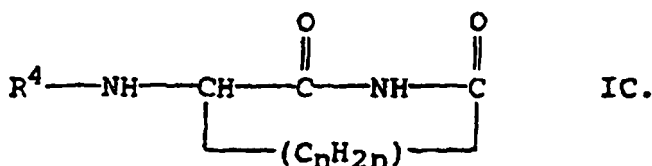
Una segunda subclase preferida trata de compuestos de la fórmula:



en la que R<sup>3</sup> es (i) fenilo substituido con nitro, ciano, trifluorometilo, carbetoxi, carbometoxi, carbopropoxi, acetilo, carbamoilo, acetoxi, carboxi, hidroxilo, amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o halo, (ii) piridilo, (iii) pirrolilo, (iv) imidazolilo, (v) naftilo, (vi) tienilo, (vii) quinolilo, (viii) furilo o (ix) indolilo; y n tiene un valor de 1, 2 ó 3.

Compuestos preferidos de Fórmula IB son aquellos en los que R<sup>3</sup> es trifluorometilfenilo, cianofenilo, metoxifenilo, fluorofenilo o furilo y n es 2.

Una tercera subclase preferida trata de compuestos de la fórmula:



en la que R<sup>4</sup> es alanilo, arginilo, glicilo, fenilglicilo, histidilo, leucilo, isoleucilo, lisilo, metionilo, prolilo, sarcosilo, serilo, homoserilo, treonilo, tironilo, tirosilo, valilo, bencimidol-2-ilo, benzoxazol-2-ilo, fenilsulfonilo, metilfenilsulfonilo o fenilcarbamoilo, y n tiene un valor de 1, 2 ó 3.

Compuestos preferidos de Fórmula IC son aquellos en los que R<sup>4</sup> es fenilsulfonilo o 2-amino-3-fenilpropanoilo y n es 2.

La invención también se refiere al uso de los compuestos según se reivindica en la preparación de medicamentos para el tratamiento de las enfermedades según se reivindica.

Compuestos típicos de esta invención incluyen 2-(2,6-dioxo-3-piperidinil)-4-azaisoindolin-1,3-diona; 2-(2,6-dioxo-3-piperidinil)-benzo[e]isoindolin-1,3-diona; 5-(2,6-dioxo-3-piperidinil)-pirrolo[3,4-d]imidazol-4,6-diona; 3-(trifluorometilfenilcarboxamido)piperidin-2,6-diona; 3-(cianofenilcarboxamido)piperidin-2,6-diona; 3-(metoxifenilcarboxamido)-piperidin-2,6-diona; 3-(3-piridilcarboxamido)-piperidin-2,6-diona; 3-(2-furilcarboxamido)piperidin-2,6-diona; 3-fenilsulfonamidopiperidin-2,6-diona; 3-(2-amino-3-fenilpropanoamido)-piperidin-2,6-diona; 3-fenilcarboxamidopiperidin-2,6-diona; 3-ftalimidoimidazolin-2,5-diona; 3-(1,3-dioxo-4-azaisoindolinil)piperidin-2,6-diona.

El término alquilo, según se usa aquí, indica una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada saturada univalente. A no ser que se indique otra cosa, tales cadenas pueden contener de 1 a 18 átomos de carbono. Representativos de tales grupos alquilo son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, terc-pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo, pentadecilo, hexadecilo, heptadecilo, octadecilo y similares. Cuando es calificado por “inferior”, el grupo alquilo contendrá de 1 a 6 átomos de carbono. El mismo contenido de carbonos se aplica al término original “alcano” y a términos derivados tales como “alcoxi”.

Los compuestos pueden usarse en la preparación de un medicamento para, bajo la supervisión de profesionales cualificados, inhibir los efectos no deseables del TNF $\alpha$ . Los compuestos pueden administrarse oralmente, rectalmente o parenteralmente, solos o en combinación con otros agentes terapéuticos, incluyendo antibióticos, esteroides, etc., a un mamífero que necesite tratamiento. Formas de dosificación orales incluyen tabletas, cápsulas, grageas y formas

farmacéuticas comprimidas conformadas similares. Pueden usarse soluciones salines isotónicas que contienen 20-100 mg/ml para la administración parenteral, lo que incluye rutas de administración intramusculares, intratecales, intravenosas e intraarteriales. La administración rectal puede efectuarse a través del uso de supositorios formulados a partir de portadores convencionales tales como mantequilla de cacao.

Los regímenes de dosificación deben valorarse con respecto a la indicación particular, la edad, el peso y el estado físico general del paciente y la respuesta deseada, pero generalmente las dosis serán de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg/día, según sea necesario, en una administración diaria simple o múltiple. En general, un régimen de tratamiento inicial puede copiarse del que se sabe que es efectivo para interferir con la actividad de  $\text{TNF}_\alpha$  para otros estados patológicos mediados por  $\text{TNF}_\alpha$  por los compuestos de la presente invención. Los individuos tratados se controlarán regularmente con respecto a los números de células T y las relaciones T4/T8 y/o medidas de viremia, tal como niveles de transcriptasa inversa o proteínas virales, y/o con respecto a la progresión de problemas asociados con enfermedades mediadas por citoquinas, tales como caquexia o degeneración muscular. Si no se observa ningún efecto después del régimen de tratamiento normal, entonces la cantidad de agente que interfiere con la actividad de citoquina administrada se incrementa, por ejemplo en cincuenta por ciento en una semana.

Los compuestos de la presente invención también pueden usarse en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis tópicos de estados de enfermedad tópicos mediados o exacerbados por una producción excesiva de  $\text{TNF}_\alpha$ , respectivamente, tales como infecciones virales, tales como las provocadas por los herpesvirus o conjuntivitis viral, etc.

Los compuestos también pueden usarse en la preparación de un medicamento para el tratamiento veterinario de mamíferos diferentes a seres humanos que necesiten la prevención o inhibición de la producción de  $\text{TNF}_\alpha$ . Enfermedades mediadas por  $\text{TNF}_\alpha$  para el tratamiento, terapéuticamente o profilácticamente, en animales incluyen estados tales como los apuntados anteriormente, pero en particular infecciones virales. Ejemplos incluyen virus de inmunodeficiencia felina, virus de anemia infecciosa equina, virus de artritis caprina, virus Visna y virus de Maedi, así como otros lentivirus.

Ciertos de estos compuestos poseen centros de quiralidad y pueden existir como isómeros ópticos. Tanto los racematos de estos isómeros como los propios isómeros individuales, así como diastereoisómeros cuando existen dos centros quirales, están dentro del alcance de la presente invención. Los racematos pueden usarse como tales o pueden separarse en sus isómeros individuales mecánicamente, tal como mediante cromatografía, usando un absorbente quiral. Alternativamente, los isómeros individuales pueden prepararse en forma quiral o separarse químicamente de una mezcla formando sales con un ácido quiral, tal como los enantiómeros individuales de ácido 10-canforsulfónico, ácido canfórico, ácido alfa-bromocanfórico, ácido metoxiacético, ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido málico, ácido pirrolidón-5-carboxílico y similares, y a continuación liberando una o ambas de las bases resueltas, opcionalmente repitiendo el procedimiento, a fin de obtener cualquiera o ambas substancialmente libres de la otra; es decir, en una forma que tenga una pureza óptica de >95%.

Los compuestos pueden prepararse usando métodos que son conocidos en general para la preparación de imidas. Sin embargo, la presente invención también trata de una mejora en la formación de los compuestos finales, según se analiza posteriormente con mayor detalle.

Una N-alcoxycarbonilimida y una amida se dejan así reaccionar en presencia de una base tal como carbonato sódico o bicarbonato sódico, substancialmente como se describe por Shealy y otros, Chem. & Ind., (1965) 1030-1031) y Shealy y otros, J. Pharm. Sci. 57, 757-764 (1968), para dar la amida substituida en N. Alternativamente, un anhídrido de ácido cíclico puede hacerse reaccionar con una amina apropiada para formar una imida. La formación de una imida cíclica también puede efectuarse sometiendo a reflujo una solución de una monoamida de ácido dicarboxílico apropiadamente substituida en tetrahidrofurano anhidro con N,N'-carbonildiimidazol. En contraste con métodos de la técnica anterior que producían un rendimiento de menos de 50%, esta reacción produce rendimientos por encima de 60%, en algunos casos mayores que 90%. Esta reacción también tiene una aplicabilidad más amplia, siendo útil no solo en la preparación de compuestos de la presente invención sino también en la preparación de compuestos conocidos tales como talidomida.

La prevención o la inhibición de la producción de  $\text{TNF}_\alpha$  por estos compuestos pueden ensayarse convenientemente usando anticuerpos anti- $\text{TNF}_\alpha$ . Por ejemplo, se tratan placas (Nunc Immunoplates, Roskilde, DK) con 5  $\mu\text{g/ml}$  de anticuerpos anti- $\text{TNF}_\alpha$  de conejo purificados, a 4°C durante de 12 a 14 horas. Las placas se bloquean a continuación durante 2 horas a 25°C con PBS/Tween al 0,05% que contiene 5 mg/ml de BSA. Después de lavar, se aplican 100  $\mu\text{l}$  de incógnitas así como controles y las placas se incuban a 4°C durante de 12 a 14 horas. Las placas se lavan y se ensayan con un conjugado de peroxidasa (rábano picante) y anticuerpos monoclonales anti- $\text{TNF}_\alpha$  de ratón y el color se desarrollaba con o-fenilendiamina en tampón de fosfato-citrato que contenía peróxido de hidrógeno al 0,012% y se leía a 492 nm.

Los siguientes ejemplos servirán para tipificar adicionalmente la naturaleza de esta invención pero no deben considerarse como una limitación en el alcance de la misma, alcance que está definido solamente por las reivindicaciones adjuntas.

## ES 2 278 574 T3

### Ejemplo 1

Una suspensión agitada de (S)-glutamina (14,6 g, 100 mmol) y anhídrido 2,3-piridindicarboxílico (14,9 g, 100 mmol) en 100 ml de ácido acético se calienta y se somete a reflujo durante 1 hora. La solución de reacción se enfría para formar un sólido. El sólido se retira mediante filtración y se lava con ácido acético para dar 7,11 g (26%) de ácido 2-(1,3-dioxo-4-azaisoindolin-2-il)glutarámico. El producto puede purificarse adicionalmente suspendiendo en 700 ml de etanol a reflujo, enfriando, filtrando y secando para producir un polvo blanco con un punto de fusión de 222-226°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,25 (s ancho, 1H, COOH), 9,04 (dd, 1H, J = 1,2, 4,9 Hz, pir), 8,37 (dd, 1H, J = 1,2, 7,8 Hz, pir), 7,85 (dd, 1H, J = 4,9, 7,8 Hz, pir), 7,20 (s, 1H, CONH<sub>2</sub>), 6,73 (s, 1H, CONH<sub>2</sub>), 4,83 (dd, 1H, J = 10,2, 4,8 Hz, CHN), 2,55-1,90 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1173,22, 170,21, 165,8, 165,7, 155,4, 150,9, 131,7, 128,3, 126,9, 51,5, 31,4, 24,0.

La utilización de asparagina en lugar de glutamina produce ácido 2-(1,3-dioxo-4-azaisoindolin-2-il)malonámico.

Substituyendo el anhídrido 2,3-piridindicarboxílico por cantidades equivalentes de anhídrido 2,3-naftalenodicarboxílico y anhídrido 4,5-imidazoldicarboxílico en el procedimiento precedente, se obtienen respectivamente ácido 2-(1,3-dioxobenzo[e]isoindolin-2-il)glutarámico y ácido 2-(4,6-dioxopirrol[3,4-d]imidazol-5-il)glutarámico.

### Ejemplo 2

Una suspensión agitada de 1,39 g, 5,01 mmol, de ácido 2-(1,3-dioxo-4-azaisoindolin-2-il)glutarámico (véase el Ejemplo 1), N,N'-carbonildiimidazol (0,890 g, 5,49 mmol) y N,N-dimetilaminopiridina (0,005 g, 0,04 mmol) en 20 ml de tetrahidrofurano se somete a reflujo durante 15 horas. La suspensión de reacción se enfría y el sólido se retira mediante filtración y se lava con tetrahidrofurano mínimo. Se recupera 2-(2,6-dioxo-3-piperidinil)-4-azaisoindolin-1,3-diona (0,859 g, 66%) como un polvo blanco. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,18 (s, 1H, NHCO), 9,04 (d, 1H, J = 5,0 Hz, pir), 8,39 (d, 1H, J = 7,7 Hz, pir), 7,86 (dd, 1H, J = 5,0, 7,7 Hz, pir), 5,25 (dd, 1H, J = 15,3, 13 Hz, 1H, CHCO), 3,05-2,75 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CO), 2,75 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO, CH<sub>2</sub>), 2,20-2,00 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CO, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 172,6, 169,6, 165,4, 155,3, 150,8, 131,7, 128,2, 126,9, 49,0, 30,8, 21,8. Análisis Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Teórico 55,60, 3,50, 16,21. Encontrado 55,50, 3,53, 16,11.

La sustitución del ácido 2-(1,3-dioxo-4-azaisoindolin-2-il)malonámico en el procedimiento precedente da 2-(2,5-dioxo-3-pirrolidinil)-4-azaisoindolin-1,3-diona.

Substituyendo por cantidades equivalentes de ácido 2-(1,3-dioxobenzo[e]isoindolin-2-il)glutarámico y ácido 2-(4,6-dioxopirrol[3,4-d]imidazol-5-il)glutarámico en el procedimiento precedente, se obtienen respectivamente 2-(2,6-dioxo-3-piperidinil)benzo[e]isoindolin-1,3-diona y 5-(2,6-dioxo-3-piperidinil)-pirrol[3,4-d]imidazol-4,6-diona.

### Ejemplo 3

Una solución de L-glutamina (2,92 g, 20,0 mmol) e hidróxido sódico (20 mmol) en agua se añade a una solución agitada de isocianato de fenilo (2,4 g, 2,2 ml, 20 mmol) en acetonitrilo (40 ml). La mezcla de reacción se agita durante 45 horas y se concentra parcialmente para retirar el acetonitrilo. La mezcla de reacción se lava con acetato de etilo (2 x 25 ml cada una). El pH de la mezcla de reacción se ajusta hasta 1-2 con ácido clorhídrico 4 N. La suspensión de la mezcla de reacción se filtra y el sólido se lava y se seca para dar 4,70 g de N-fenil-N'-(4-carboxibutiramido)urea (89%) como un polvo blanco.

Substituyendo el isocianato de fenilo por isocianato de 4-trifluorometilfenilo, isocianato de 3-cianofenilo, isocianato de 2-metoxifenilo, isocianato de fur-2-ilo e isocianato de pirid-3-ilo en el procedimiento precedente, se obtienen, respectivamente, N-(4-trifluorometilfenil)-N'-(4-carboxibutiramido)urea, N-(3-cianofenil)-N'-(4-carboxibutiramido)urea, N-(2-metoxifenil)-N'-(4-carboxibutiramido)urea, N-(fur-2-il)-N'-(4-carboxibutiramido)urea y N-(pirid-3-il)-N'-(4-carboxibutiramido)urea.

### Ejemplo 4

Se mezcla N-fenil-N'-(4-carboxibutiramido)urea (2,00 g, 7,54 mmol) con carbonildiimidazol (1,24 g, 7,95 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) y se calienta y se somete a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentra y el residuo se suspende en agua (25 ml). La suspensión resultante se filtra y el sólido se lava con agua y se seca al aire para dar 0,63 g de 3-fenilcarboxamidopiperidin-2,6-diona que puede denominarse alternativamente N-fenil-N'-(2-glutarimido)urea como un polvo floculante. Después de dejarse reposar, el filtrado se refiltra para dar 0,70 g de material adicional. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,51 (s, 1H, CONHCO), 7,6-7,2 (m, 6H, Ar, ArNH), 6,83 (s, 1H, NHCH), 4,26 (t, 1H, CHCO), 2,4-1,8 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 173,2, 155,6, 132,2, 128,7, 127,7, 126,7, 55,7, 29,8, 27,2. Análisis Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Teórico: C, 58,29; H, 5,29; N, 16,99. Encontrado: C, 58,12; H, 5,17; N, 17,02.

Substituyendo la N-fenil-N'-(4-carboxibutiramido)urea por N-(4-trifluorometilfenil)-N'-(4-carboxibutiramido)urea, N-(3-cianofenil)-N'-(4-carboxibutiramido)urea, N-(2-metoxifenil)-N'-(4-carboxibutiramido)urea, N-(fur-2-il)-N'-(4-carboxibutiramido)urea y N-(pirid-3-il)-N'-(4-carboxibutiramido)urea en el procedimiento precedente, se obtienen respectivamente 3-(4-trifluorometilfenilcarboxamido)piperidin-2,6-diona, 3-(3-cianofenilcarboxamido)piperidin-2,6-diona, 3-(2-metoxifenilcarboxamido)piperidin-2,6-diona, 3-(fur-2-ilcarboxamido)piperidin-2,6-diona y 3-(pirid-3-ilcarboxamido)piperidin-2,6-diona.

#### Ejemplo 5

Una mezcla agitada de N-ftaloil-L-glutamina (48,0 g, 174 mmol), carbonildiimidazol (30,43 g, 188 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,105 g, 0,861 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (300 ml) se calienta hasta reflujo durante 16 horas. La suspensión de reacción se filtra y el sólido se lava con cloruro de metileno (200 ml). El sólido se seca al aire y a continuación se seca a vacío (60°C, <1 mm) para proporcionar 40,40 g (90%) de talidomida como un polvo blanco. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,16 (s, 1H, NH), 8,05-7,80 (s ancho, 4H, Ar), 5,18 (dd, 1H, J = 12,5 Hz, CHCO), 3,05-2,85 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CO), 2,70-2,45 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,15-2,00 (M, 1H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 172,8, 169,8, 167,1, 134,9, 131,2, 123,4, 49,0, 30,9, 22,0.

#### Ejemplo 6

Una suspensión agitada de (s)-glutamina (14,6 g, 100 ml) y anhídrido piridin-2,3-dicarboxílico (14,9 g, 100 mmol) en 100 ml de ácido acético se calienta a reflujo durante 1 hora. La solución resultante se deja enfriar. El sólido que se forma durante el enfriamiento se filtra y el sólido se lava con ácido acético y se seca para proporcionar 7,11 g (26%) de producto en bruto. El producto en bruto se suspende en 700 ml de etanol a reflujo, la suspensión se enfría y la suspensión se recoge mediante filtración y se seca para proporcionar 6,10 g (23%) de N-quinolinilglutamina, que puede denominarse alternativamente ácido 2-(1,3-dioxo-4-azaisoindol-2-il)-3-carbamoilpropiónico, como un polvo blanco, pf 222-226°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,25 (s ancho, 1H, COOH), 9,04 (dd, 1H, J = 1,2, 4,9 Hz, pir), 8,37 (dd, 1H, J = 1,2, 7,8 Hz, pir), 7,85 (dd, 1H, J = 4,9, 7,8 Hz, pir), 7,20 (s, 1H, CONH<sub>2</sub>), 6,73 (s, 1H, CONH<sub>2</sub>), 4,83 (dd, 1H, J = 10,2, 4,8 Hz, CHN), 2,55-1,90 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1173,22, 170,21, 165,8, 165,7, 155,4, 150,9, 131,7, 128,3, 126,9, 51,5, 31,4, 24,0.

#### Ejemplo 7

Una suspensión agitada de N-quinolinilglutamina (1,39 g, 5,01 mmol), carbonildiimidazol (0,890 g, 5,49 mmol) y N,N-dimetilpiridina (0,005 g, 0,04 mmol) en 20 ml de tetrahidrofurano se calienta a reflujo durante 15 horas. Después de enfriar, la suspensión de reacción se filtra y el sólido se lava con tetrahidrofurano mínimo para proporcionar, después de secar, 0,859 g (66%) de N-quinolinilglutarimida, que puede denominarse alternativamente 3-(1,3-dioxo-4-azaisoindol-2-il)-2,6-dioxopiperidina, como un polvo blanco: <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,18 (s, 1H, NHCO), 9,04 (d, 1H, J = 5,0 Hz, pir), 8,39 (d, 1H, J = 7,7 Hz, pir), 7,86 (dd, 1H, J = 5,0, 7,7 Hz, pir), 5,25 (dd, 1H, J = 15,3, 13 Hz, 1H, CHCO), 3,05-2,75 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CO), 2,75 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO, CH<sub>2</sub>), 2,20-2,00 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CO, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 172,6, 169,6, 165,4, 155,3, 150,8, 131,7, 128,2, 126,9, 49,0, 30,8, 21,8. Análisis Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Teórico 55,60, 3,50, 16,21. Encontrado 55,50, 3,53, 16,11.

#### Ejemplo 8

A una solución agitada de isocianato de fenilo (2,2 ml, 2,4 g, 20 mmol) en acetonitrilo (40 ml) se añade una solución de L-glutamina (2,92 g, 20,0 mmol) e hidróxido sódico (20 mmol) en agua (20 ml). La mezcla de reacción se agita durante 45 horas, se concentra parcialmente para retirar el acetonitrilo y se lava con acetato de etilo (2 x 25 ml). El pH de la capa acuosa se ajusta hasta 1-2 con ácido clorhídrico 4 N, la suspensión espesa resultante se filtra y el sólido se lava con agua y se seca al aire para proporcionar 4,70 g (89%) de rendimiento de ácido 2-(n-fenilureido)-4-carbamoilbutírico como un polvo blanco.

Ácido 2-(N-fenilureido)-4-carbamoilbutírico (2,00 g, 7,54 moles) y carbonildiimidazol (1,24 g, 7,95 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se calientan a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentra y el residuo se suspende en agua (25 ml), la suspensión se filtra y el sólido se lava con agua y se seca al aire para proporcionar 0,63 g de N-fenil-N'-(1,6-dioxopiperidin-2-il)urea. Después del asentamiento, la filtración del filtrado proporcionaba 0,70 g (38%) del producto como un polvo floculante blanco: <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,51 (s, 1H, CONHCO), 7,6-7,2 (m, 6H, Ar, ArNH), 6,83 (s, 1H, NHCH), 4,26 (t, 1H, CHCO), 2,4-1,8 (m, 4,4 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 173,2, 155,6, 132,2, 128,7, 127,7, 126,7, 55,7, 29,8, 27,2. Análisis Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Teórico: C, 58,29; H, 5,29; N, 16,99. Encontrado: C, 58,12; H, 5,17; N, 17,02.

## ES 2 278 574 T3

### Ejemplo 9

Tabletas, que contienen cada una 50 mg de ingrediente de imida activo, pueden prepararse de la siguiente manera:

#### 5 *Constituyentes* (para 1000 tabletas)

|    |                             |        |
|----|-----------------------------|--------|
|    | ingrediente de imida activo | 50,0 g |
|    | lactosa                     | 50,7 g |
| 10 | almidón de trigo            | 7,5 g  |
|    | polietilenglicol 6000       | 5,0 g  |
|    | talco                       | 5,0 g  |
|    | estearato magnésico         | 1,8 g  |
| 15 | agua desmineralizada        | c.s.   |

Los ingredientes sólidos se fuerzan en primer lugar a través de un tamiz de una anchura de malla de 0,6 mm. El ingrediente de imida activo, la lactosa, el talco, el estearato magnésico y la mitad del almidón se mezclan a continuación. La otra mitad del almidón se suspende en 40 ml de agua y esta suspensión se añade a una solución a ebullición del polietilenglicol en 100 ml de agua. La pasta resultante se añade a las sustancias pulverulentas y la mezcla se granula, si es necesario con la adición de agua. El granulado se seca durante la noche a 35°C, se fuerza a través de un tamiz de anchura de malla de 1,2 mm y se comprime para formar tabletas de aproximadamente 6 mm de diámetro que son cóncavas en ambas caras.

### 25 Ejemplo 10

Tabletas, que contienen cada una 100 mg de ingrediente de imida activo, pueden prepararse de la siguiente manera:

#### 30 *Constituyentes* (para 1000 tabletas)

|    |                             |         |
|----|-----------------------------|---------|
|    | ingrediente de imida activo | 100,0 g |
|    | lactosa                     | 100,7 g |
|    | almidón de trigo            | 47,0 g  |
| 35 | estearato magnésico         | 3,0 g   |

Todos los ingredientes sólidos se fuerzan en primer lugar a través de un tamiz de una anchura de malla de 0,6 mm. El ingrediente de imida activo, la lactosa, el estearato magnésico y la mitad del almidón se mezclan a continuación. La otra mitad del almidón se suspende en 40 ml de agua y esta suspensión se añade a 100 ml de agua a ebullición. La pasta resultante se añade a las sustancias pulverulentas y la mezcla se granula, si es necesario con la adición de agua. El granulado se seca durante la noche a 35°C, se fuerza a través de un tamiz de anchura de malla de 1,2 mm y se comprime para formar tabletas de aproximadamente 6 mm de diámetro que son cóncavas en ambas caras.

### Ejemplo 11

45 Tabletas para masticar, que contienen cada una 75 mg de ingrediente de imida activo, pueden prepararse de la siguiente manera:

#### 50 *Composición* (para 1000 tabletas)

|    |                             |         |
|----|-----------------------------|---------|
|    | ingrediente de imida activo | 750,0 g |
|    | manitol                     | 230,0 g |
|    | lactosa                     | 150,0 g |
| 55 | talco                       | 21,0 g  |
|    | glicina                     | 12,5 g  |
|    | ácido esteárico             | 10,0 g  |
|    | sacarina                    | 1,5 g   |
| 60 | solución de gelatina al 5%  | c.s.    |

Todos los ingredientes sólidos se fuerzan en primer lugar a través de un tamiz de una anchura de malla de 0,25 mm. El manitol y la lactosa se mezclan, se granulan con la adición de la solución de gelatina, se fuerzan a través de un tamiz de una anchura de malla de 2 mm, se secan a 50°C y se fuerzan de nuevo a través de un tamiz de una anchura de malla de 1,7 mm. El ingrediente de imida activo, la glicina y la sacarina se mezclan cuidadosamente, el manitol, el granulado de lactosa, el ácido esteárico y el talco se añaden y el total se mezcla a fondo y se comprime para formar tabletas de aproximadamente 10 mm de diámetro que son cóncavas en ambas caras y tienen una hendidura de rotura en la cara superior.

## ES 2 278 574 T3

### Ejemplo 12

Tabletas, que contienen cada una 10 mg de ingrediente de imida activo, pueden prepararse de la siguiente manera:

#### 5 Composición (para 1000 tabletas)

|    |                             |         |
|----|-----------------------------|---------|
|    | ingrediente de imida activo | 10,0 g  |
|    | lactosa                     | 328,5 g |
| 10 | almidón de maíz             | 17,5 g  |
|    | polietilenglicol 6000       | 5,0 g   |
|    | talco                       | 25,0 g  |
|    | estearato magnésico         | 4,0 g   |
| 15 | agua desmineralizada        | c.s.    |

Los ingredientes sólidos se fuerzan en primer lugar a través de un tamiz de una anchura de malla de 0,6 mm. A continuación, el ingrediente de imida activo, la lactosa, el talco, el estearato magnésico y la mitad del almidón se mezclan íntimamente. La otra mitad del almidón se suspende en 65 ml de agua y esta suspensión se añade a una solución a ebullición del polietilenglicol en 260 ml de agua. La pasta resultante se añade a las sustancias pulverulentas y el total se mezcla y se granula, si es necesario con la adición de agua. El granulado se seca durante la noche a 35°C, se fuerza a través de un tamiz de una anchura de malla de 1,2 mm y se comprime para formar tabletas de aproximadamente 10 mm de diámetro que son cóncavas en ambas caras y tienen una muesca de rotura en la cara superior.

### 25 Ejemplo 13

Cápsulas rellenas en seco de gelatina, que contienen cada una 100 mg de ingrediente de imida activo, pueden prepararse de la siguiente manera:

#### 30 Composición (para 1000 cápsulas)

|    |                             |         |
|----|-----------------------------|---------|
|    | ingrediente de imida activo | 100,0 g |
|    | celulosa microcristalina    | 30,0 g  |
| 35 | laurilsulfato sódico        | 2,0 g   |
|    | estearato magnésico         | 8,0 g   |

El laurilsulfato sódico se tamiza en el ingrediente de imida activo a través de un tamiz de una anchura de malla de 0,2 mm y los dos componentes se mezclan íntimamente durante 10 minutos. La celulosa microcristalina se añade a continuación a través de un tamiz de una anchura de malla de 0,9 mm y el total se mezcla íntimamente de nuevo durante 10 minutos. Finalmente, el estearato magnésico se añade a través de un tamiz de una anchura de 0,8 mm y, después de mezclar durante 3 minutos más, la mezcla se introduce en porciones de 140 mg cada una en cápsulas cargadas en seco de gelatina de tamaño 0 (alargadas).

### 45 Ejemplo 14

Una solución para inyección o infusión al 0,2% puede prepararse, por ejemplo, de la siguiente manera:

|    |                             |                 |
|----|-----------------------------|-----------------|
|    | ingrediente de imida activo | 5,0 g           |
| 50 | cloruro sódico              | 22,5 g          |
|    | tampón de fosfato pH 7,4    | 300,0 g         |
|    | agua desmineralizada        | hasta 2500,0 ml |

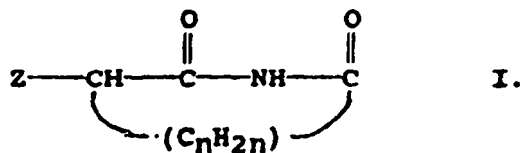
55 El ingrediente de imida activo se disuelve en 1000 ml de agua y se filtra a través de un microfiltro. La solución tamponadora se añade y el total se lleva hasta 2500 ml con agua. Para preparar formas unitarias de dosificación, porciones de 1,0 ó 2,5 ml de cada una se introducen en ampollas de vidrio (que contienen cada una, respectivamente, 2,0 ó 5,0 mg de imida).

60

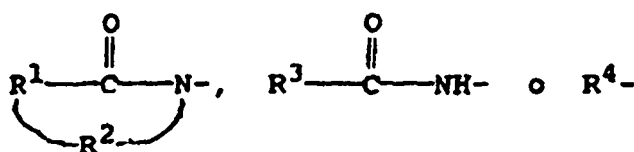
65

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula:



en la que Z es



en las que

R<sup>1</sup> es el residuo divalente de (i) 3,4-piridina, (ii) pirrolidina, (iii) imidazol, (iv) naftaleno, (v) tiofeno o (vi) un alcano lineal o ramificado de 2 a 6 átomos de carbono, no sustituido o sustituido con fenilo o fenilo sustituido con nitro, ciano, trifluorometilo, carboxi, carbometoxi, carbopropoxi, acetilo, carbamilo, acetoxi, carboxi, hidroxilo, amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o halo, en donde los enlaces divalentes de dicho residuo están en átomos de carbono del anillo vecinos;

R<sup>2</sup> es -CO- o -SO<sub>2</sub>-;

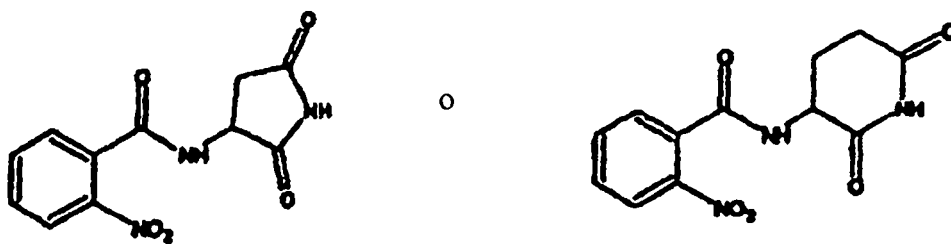
R<sup>3</sup> es (i) fenilo sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de nitro, ciano, trifluorometilo, carboxi, carbometoxi, carbopropoxi, acetilo, carbamilo, acetoxi, hidroxilo, amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, o (ii) piridilo, (iii) pirrolilo, (iv) imidazolilo, (v) naftilo, (vi) tienilo, (vii) quinolilo, (viii) furilo o (ix) indolilo;

R<sup>4</sup> es alanilo, arginilo, glicilo, fenilglicilo, histidilo, leucilo, isoleucilo, lisilo, metionilo, prolilo, sarcosilo, serilo, homoserilo, treonilo, tironilo, tirosilo, valilo, bencimidol-2-ilo, benzoxazol-2-ilo o fenilcarbamilo;

n tiene un valor de 1, 2 ó 3,

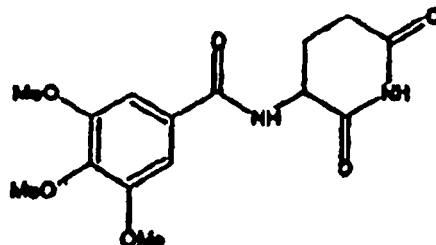
con tal de que el compuesto no sea:

a)

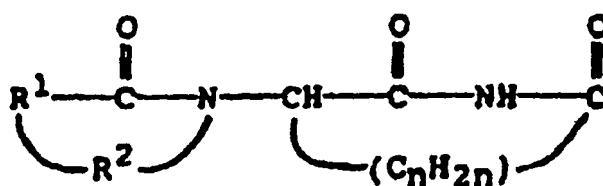


o

b)



2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, de la fórmula:



en la que

$R^1$  es el residuo divalente de (i) 3,4-piridina, (ii) pirrolidina, (iii) imidazol, (iv) naftaleno, (v) tiofeno o (vi) un alcano lineal o ramificado de 2 a 6 átomos de carbono, no sustituido o sustituido con fenilo o fenilo sustituido con nitro, ciano, trifluorometilo, carboxi, carbometoxi, carbopropoxi, acetilo, carbamilo, acetoxi, carboxi, hidroxilo, amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o halo, en donde los enlaces divalentes de dicho residuo están en átomos de carbono del anillo vecinos;

$R^2$  es  $-\text{CO}-$  o  $-\text{SO}_2-$ ; y

$n$  tiene un valor de 1, 2 ó 3.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que  $R^1$  es un residuo divalente de piridina y  $R^2$  es  $-\text{CO}-$ .

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que  $R^1$  es un residuo divalente de naftaleno y  $R^2$  es  $-\text{CO}-$ .

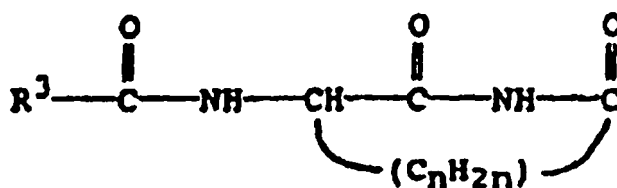
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que  $R^1$  es un residuo divalente de imidazol y  $R^2$  es  $-\text{CO}-$ .

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, que es 2-(2,6-dioxo-3-piperidinil)-4-azaisoindolin-1,3-diona.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, que es 2-(2,6-dioxo-3-piperidinil)-benzo[e]isoindolin-1,3-diona.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, que es 5-(2,6-dioxo-3-piperidinil)-pirrolo[3,4-d]imidazol-4,6-diona.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, de la fórmula:



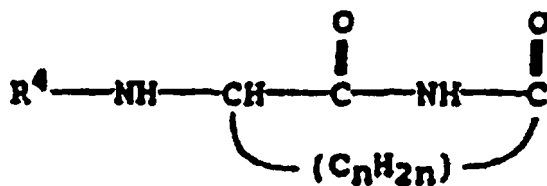
en la que

$R^3$  es (i) fenilo sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de nitro, ciano, trifluorometilo, carboxi, carbometoxi, carbopropoxi, acetilo, carbamilo, acetoxi, carboxi, hidroxilo,

amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o halo, (ii) piridilo, (iii) pirrolilo, (iv) imidazolilo, (v) naftilo, (vi) tienilo, (vii) quinolilo, (viii) furilo o (ix) indolilo; y

n tiene un valor de 1, 2 ó 3.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en el que R<sup>3</sup> es piridilo.
11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en el que R<sup>3</sup> es trifluorometilfenilo.
12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en el que R<sup>3</sup> es cianofenilo.
13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en el que R<sup>3</sup> es metoxifenilo.
14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en el que R<sup>3</sup> es furilo.
15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, que es 3-(trifluorometilfenilcarboxamido)piperidin-2,6-diona.
16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, que es 3-(cianofenilcarboxamido)piperidin-2,6-diona.
17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, que es 3-(metoxifenilcarboxamido)piperidin-2,6-diona.
18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, que es 3-(3-piridilcarboxamido)piperidin-2,6-diona.
19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, que es 3-(2-furilcarboxamido)piperidin-2,6-diona.
20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, de la fórmula:

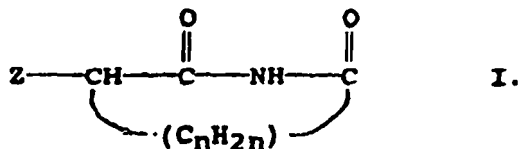


en la que

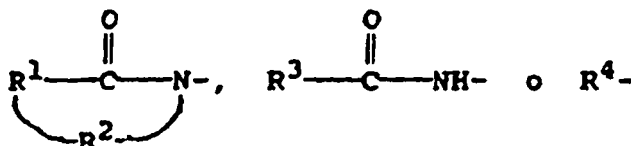
R<sup>4</sup> es alanilo, arginilo, glicilo, fenilglicilo, histidilo, leucilo, isoleucilo, lisilo, metionilo, prolilo, sarcosilo, serilo, homoserilo, treonilo, tironilo, tirosilo, valilo, bencimidol-2-ilo, benzoxazol-2-ilo, fenilsulfonilo, metilfenilsulfonilo o fenilcarbamoilo, y

n tiene un valor de 1, 2 ó 3.

21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, que es 3-(2-amino-3-fenilpropanoamido)-piperidin-2,6-diona.
22. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, para el uso en terapia.
23. Uso de un compuesto de la fórmula:



en la que  $Z$  es



en las que

R<sup>1</sup> es el residuo divalente de (i) 3,4-piridina, (ii) pirrolidina, (iii) imidazol, (iv) naftaleno, (v) tiofeno o (vi) un alcano lineal o ramificado de 2 a 6 átomos de carbono, substituido con fenilo o fenilo substituido con nitro, ciano, trifluorometilo, carbetoxi, carbometoxi, carbopropoxi, acetilo, carbamilo, acetoxi, carboxi, hidroxilo, amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o halo, en donde los enlaces divalentes de dicho residuo están en átomos de carbono del anillo vecinos;

R<sup>2</sup> es -CO- o -SO<sub>2</sub>-;

R<sup>3</sup> es (i) fenilo substituido con de 1 a 3 substituyentes seleccionados cada uno independientemente de nitro, ciano, trifluorometilo, carbetoxi, carbometoxi, carbopropoxi, acetilo, carbamoilo, acetoxi, hidroxilo, amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, o (ii) piridilo, (iii) pirrolilo, (iv) imidazolilo, (v) naftilo, (vi) tienilo, (vii) quinolilo, (viii) furilo o (ix) indolilo;

R<sup>4</sup> es alanilo, arginilo, glicilo, fenilglicilo, histidilo, leucilo, isoleucilo, lisilo, metionilo, prolilo, sarcosilo, serilo, homoserilo, treonilo, tironilo, tirosilo, valilo, bencimidol-2-ilo, benzoxazol-2-ilo o fenilcarbamoilo; y

n tiene un valor de 1, 2 ó 3,

o un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de choque séptico, sepsis, choque endotóxico, choque hemodinámico y síndrome de sepsis, lesión por reperfusión postisquémica, malaria, infección micobacteriana, meningitis, psoriasis, fallo cardíaco congestivo, enfermedad fibrótica, caquexia, rechazo de injertos, cáncer, una enfermedad autoinmune, infecciones oportunistas en el SIDA, artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, ENL en la lepra, daño por radiación y lesión alveolar hiperóxica.

24. Uso de un compuesto como el descrito en la reivindicación 23, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de conjuntivitis viral o infecciones virales provocadas por los herpesvirus, provocadas por virus de inmunodeficiencia felina, virus de anemia infecciosa equina, virus de artritis caprina, virus Visna, virus Maedi y para el tratamiento de infecciones virales provocadas por el virus de citomegalia, el virus de influenza y adenovirus.

25. Uso de un compuesto como el descrito en la reivindicación 23, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de SIDA y HIV.

26. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, eficaz con una dosificación simple o múltiple para inhibir TNF<sub>α</sub>.