



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(51) Int Cl<sup>7</sup>

(11) 319790

C 07 D 209/46, A 61 K 31/4035

(13) B1

### Patentstyret

---

(21)	Søknadsnr	20012021	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1999.10.19 PCT/US99/24376
(22)	Inng.dag	2001.04.24	(85)	Videreføringsdag	2001.04.24
(24)	Løpedag	1999.10.19	(30)	Prioritet	1998.10.30, US, 183049
(41)	Alm.tilgj	2001.06.26			
(45)	Meddelt	2005.09.12			

(73)	Innehaver	Celgene Corp, 7 Powder Horn Drive, NJ07059 WARREN, US
(72)	Oppfinner	George W Muller, 250 Windmill Court, Bedminster, NJ 08807, US Hon-Wah Man, 27 Grant Way, Princeton, NJ 08540, US
(74)	Fullmektig	Håmsø Patentbyrå ANS, Postboks 171, 4302 SANDNES, NO

---

(54)	Benevnelse	<b>Substituerte fenyletysulfoner og fremgangsmåte for reduksjon av TNF&lt;alfa&gt;-nivåene</b>
(56)	Anførte publikasjoner	Ingen
(57)	Sammendrag	

Fenetylsulfoner, substituert  $\alpha$  til fenylgruppen med et 1-oksoisindolin eller 1,3-dioxisindolin reduserer nivåene av TNF $\alpha$  hos pattedyr. En typisk utførelsesform er 2-[1-(3-etoksy-4-metoksyfényl)-2-metylsulfonyletyl]-4-aminoisindolin-1,3-dion.

SUBSTITUERTE FENETYLSULFONER OG EN FREMGANGSMÅTE FOR REDUK-  
SJON AV TNF $\alpha$ -NIVÅENE

Foreliggende oppfinnelse angår substituerte fenetylsulfoner, substituert  $\alpha$  til fenylgruppen med en 1-oksoisoindolin-  
5 gruppe, videre en fremgangsmåte for å redusere nivåene av tumornekrosefaktor  $\alpha$  og behandling av inflammatoriske og autoimmune sykdommer hos pattedyr ved administrering derav, samt farmasøytiske preparater av slike derivater.

Tumornekrosefaktor  $\alpha$  eller TNF $\alpha$  er et cytokin som frigis  
10 primært av mononukleære fagocytter i respons på et antall immunostimulatorer. Administrert til dyr eller mennesker forårsaker det inflammasjon, feber, kardiovaskulære effekter, hemorrhagi, koagulering og akutfase-responser tilsvarende de som sees under akutte infeksjoner og sjokktilstander. Ekses-  
15 sive eller ikke-regulerte TNF $\alpha$ -produksjon er således implisert i et antall sykdomstilstander. Disse inkluderer endotoksemi og/eller toksisk sjokksyndrom {Tracey et al., "Nature", 330, 662-664 (1987) og Hinshaw et al., "Circ. Shock", 30, 279-292 (1990)}; reumatoid artritt, Crohns sykdom, IBD, ka-

keksi {Dezube et al., "Lancet", 335 (8690), 662 (1990)} og Adult Respiratory Distress Syndrome der TNF $\alpha$ -konsentrasjoner over 12 000 pg/ml er detektert i pulmonære aspirater fra ARDS-pasienter {Millar et al., "Lancet", 2(8665), 712-714  
5 (1989)}. Systemisk infusjon av rekombinant TNF $\alpha$  resulterte også i endringer som karakteristisk sees ved ARDS {Ferrai-Baliviera et al., "Arch. Surg.", 124(12), 1400-1405 (1989)}.

TNF $\alpha$  synes å være involvert i benresorpsjonssykdommer inkludert artritt. Ved aktivering vil leukocytter produsere benre-  
10 sorpsjon, en aktivitet til hvilken data antyder at TNF $\alpha$  bidrar. {Bertolini et al., "Nature", 319, 516-518 (1986) og John et al., "Endocrinology" 124(3), 1424-1427 (1989)}. TNF $\alpha$  er også påvist å stimulere benresorpsjon og inhibere bendannelse in vitro og in vivo ved stimulering av osteoblast-  
15 dannelselse og aktivering kombinert med inhibering av osteoblastfunksjon. Selv om TNF $\alpha$  kan være involvert i mange benresorpsjonssykdommer inkludert artritt, er en høyst tydelig sammenheng med sykdom assosiasjonen mellom produksjonen av TNF $\alpha$  på grunn av tumor- eller vevsvev og malignansi assosiert hyperkalcemi {"Calci. Tissue Int. (US)", 46 (suppl.), S3-  
20 10 (1990)}. I podings-mot-verts-reaksjoner er øket serum TNF $\alpha$ -nivåer assosiert med hovedkomplikasjoner etter akutte allogene benmargtransplanteringer. {Holler et al., "Blood", 75(4), 1011-1016 (1990)}.

25 Cerebral malaria er et letalt, hyperakutt neurologisk syndrom assosiert med høye blodnivåer av TNF $\alpha$  og den mest alvorlige komplikasjon som opptrer hos malariapasienter. Nivåer av serum TNF $\alpha$  korrelert direkte med alvorret av sykdommen og prognosen hos pasienter med akutte malariaangrep {Grau et al.,  
30 "N. Eng. J. Med.", 320(24), 1586-1591 (1989)}.

Makrofagindusert angiogenese er kjent å medieres av TNF $\alpha$ . Leibovich et al. {"Nature", 329, 630-632 (1987)} viste at TNF $\alpha$  induserer in vivo kapillær blodkardannelse i rottekornea og utviklet kyllingkorioallantorisk membraner ved meget  
5 lave doser og antyder at TNF $\alpha$  er en kandidat for å indusere angiogenese ved inflammasjon, sårheling og tumorvekst. TNF $\alpha$ -produksjonen er også assosiert med cancerøse tilstander og særlig induserte tumorer {Ching et al., "Brit. J. Cancer", (1955), 72, 339-343, og Koch, "Progress in Medicinal Chemistry",  
10 22, 166-242 (1985)}.

TNF $\alpha$  spiller også en rolle på området kroniske, pulmonære inflammatoriske sykdommer. Avsetning av silikapartikler leder til silikose, en sykdom med progressiv respiratorisk svikt forårsaket av en fibrotisk reaksjon. Antistoff til TNF $\alpha$   
15 blokkerte totalt den silikainduserte lungefibrose hos mus {Pignet et al., "Nature", 344:245-247 (1990)}. Høye nivåer av TNF $\alpha$ -produksjon (i serum og i isolerte makrofager) er påvist i dyremodeller av silika- og asbestindusert fibrose {Bissonnette et al., "Inflammation", 13(3), 329-339 (1989)}. Alveolære makrofager fra pulmonære sarkoidosepasienter er også  
20 funnet spontant å gi massive mengder av TNF $\alpha$  sammenlignet med makrofager fra normale donorer {Baughman et al., "J. Lab. Clin. Med.", 115(1), 36-42 (1990)}.

TNF $\alpha$  er også implikert i den inflammatoriske respons som  
25 følger reperfusjon, såkalt reperfusjonsskade, og er en hovedårsak for vevskade etter tap av blodstrøm {Vedder et al., "PNAS" 87, 2643-2646 (1990)}. TNF $\alpha$  endrer også egenskapene hos endoteliale celler og har forskjellige pro-koagulant aktiviteter som for eksempel produsering av en økning i vevfaktor  
30 pro-koagulantaktivitet og suppresjon av antikoagulantpro-

tein-C-veien så vel som en nedregulering av ekspresjonen av trombomodulin {Sherry et al., "J. Cell Biol.", 107, 1269-1277 (1988)}. TNF $\alpha$  har proinflammatoriske aktivitet som sammen med den tidlige produksjon (under de første trinn av et inflammatorisk evenement) gjør den til en sannsynlig mediator for vevskade ved flere alvorlige lidelser inkludert, men ikke begrenset til, myokardialt infarkt, slag og sirkulatorisk sjokk. Av spesifikk betydning kan TNF $\alpha$ -indusert ekspresjon av adhesjonsmolekyler være, for eksempel intercellulært adhesjonsmolekyl (ICAM) eller endotelial leukocyt-adhesjonsmolekyl (ELAM) på endoteliale celler {Munro et al., "Am. J. Path.", 135(1), 121-132 (1989)}.

TNF $\alpha$ -blokkering med monoklonale anti-TNF $\alpha$ -antistoffer er vist å være fordelaktig ved reumatoid artritt {Elliot et al., "Int. J. Pharmac.", 1995, 17(2), 141-145} og Chrons sykdom {von Dulleman et al., "Gastroenterology", 1995, 109(1), 129-135}.

Videre er det kjent at TNF $\alpha$  er en potent aktivator for retrovirusreplikasjon inkludert aktivering av HIV-1. {Duh et al., "Proc. Nat. Acad. Sci.", 86, 5974-5978 (1989); Poll et al., "Proc. Nat. Acad. Sci.", 87, 782-785 (1990); Monto et al., "Blood", 79, 2670 (1990); Clouse et al., "J. Immunol.", 142, 431-438 (1989); Poll et al., "AIDS Res. Humn. Retrovirus", 191-197 (1992)}. AIDS stammer fra infeksjon av T-lymfocytter med human immunodefektvirus (HIV). Minst tre typer eller stammer av HIV er identifisert, nemlig HIV-1, HIV-2 og HIV-3. Som en konsekvens av HIV-infeksjon blir T-cellemediert immunitet forringet og infekte individer manifesterer alvorlige opportunistiske infeksjoner og/eller uvanlige neoplasmer. HIV-inngang i T-lymfocytten krever T-lymfocyt-aktivering. Andre viruser som HIV-1, HIV-2 infekterer T-

lymfocytter etter T-celleaktivering, og slik virusproteinekspresjon og/eller -replikasjon medieres eller opprettholdes av slik T-celle-aktivering. Når først en aktivert T-lymfocytt er infektet med HIV, må T-lymfocytten fortsette å holdes i aktivert tilstand for å tillate HIV-1-ekspresjon og/eller HIV-replikasjon. Cytokiner, særlig TNF $\alpha$ , er implikert i aktivert T-celle-mediert HIV-proteinekspresjon og/eller -virusreplikasjon ved å spille en rolle ved opprettholdelsen av T-lymfocytt-aktivering. Interferens med cytokinaktivitet som for eksempel prevensjon eller inhibering av cytokinproduksjonen og særlig TNF $\alpha$  i et HIV-infektet individ understøtter således en begrensning av opprettholdelsen av T-lymfocytten som forårsaket av HIV-infeksjonen.

Monocytter, makrofager og relaterte celler som kupffer- og glialceller, er også implikert ved opprettholdelse av HIV-infeksjonen. Disse celler er, på samme måte som T-celler, mål for viral replikasjon og nivået av virale replikasjoner avhengig av aktiveringstilstander for cellene (Rosenberg et al., "The Immunopathogenesis of HIV Infection", "Advances in Immunology", 57 (1989)). Cytokiner, som TNF $\alpha$ , er påvist å aktivere HIV-replikasjon i monocytter og/eller makrofager (Poli et al., "Proc. Natl. Acad. Sci.", 87, 782-784 (1990)); derfor understøtter prevensjon eller inhibering av cytokinproduksjon eller -aktivitet en begrensning av HIV-progresjonen for T-celler. Ytterligere studier har identifisert TNF $\alpha$  som en felles faktor ved aktivering av HIV in vitro og har gitt en klar mekanisme for virkning via et nukleært regulatorisk protein som er funnet i cytoplasmaet av celler (Osborn et al., "PNAS", 86, 2336-2340). Dette bevis antyder at en reduksjon av TNF $\alpha$ -syntesen kan ha en antiviral effekt ved HIV-infeksjoner ved å redusere transkripsjonen og således virusproduksjonen.

AIDS viral replikasjon av latent HIV i T-celle- og makrofag-  
linjer kan induseres ved TNF $\alpha$  {Folks et al., "PNAS", 86,  
2365-2368 (1989)}. En molekylær mekanisme for virusinduse-  
rende aktivitet antydes av evnen til TNF $\alpha$  å aktivere et gen-  
5 regulatorisk protein (NF $\kappa$ B) som finnes i cellers cytoplasma,  
og som understøtter HIV-replikasjon ved binding til en viral  
regulatorisk gensekvens (LTR) {Osborn et al., "PNAS", 86,  
2336-2340 (1989)}. TNF $\alpha$  i AIDS-assosierte kakeksi antydes  
ved forhøyede TNF $\alpha$ - og høye nivåer av spontan TNF $\alpha$ -produk-  
10 sjon i perifere blodmonocytter fra pasienter {Wright et al.,  
"J. Immunol.", 141(1), 99-104 (1988)}. TNF $\alpha$  har vært impli-  
kert i forskjellige roller med andre virale infeksjoner som  
cytomegaliavirus (CMV), influensavirus, adenovirus, og her-  
pesfamilien av viruser for grunner tilsvarende de som er an-  
15 gitt ovenfor.

Den nukleære faktor  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B) er en pleiotropisk transkrip-  
sjonell aktivator (Lenardo et al., "Cell", 1989, 58, 227-29).  
NF $\kappa$ B har vært implikert som en transkripsjonell aktivator i  
et antall sykdommer og inflammatoriske tilstander og antas å  
20 regulere cytokin-nivåer, inkludert, men ikke begrenset til  
TNF $\alpha$ , og også å være en aktivator for HIV-transkripsjon  
{Dbaibo et al., "J. Biol. Chem.", 1993, 17762-66; Duh et al.,  
"Proc. Natl. Acad. Sci.", 1989, 86, 5974-78; Bachelerie et  
al., "Nature", 1991, 350, 709-12; Boswas et al., "J. Acquired  
25 Immune Deficiency Syndrome", 1993, 6, 778-786; Suzuki et al.,  
Biochem. And Biophys. Res. Comm.", 1993, 193-277-83; Suzuki  
et al., "Biochem. And Biophys. Res. Comm.", 1992, 189, 1709-  
15; Suzuki et al., "Biochem. Mol. Bio. Int.", 1993, 31(4),  
693-700; Shakhov et al., "Proc. Natl. Acad. Sci. USA", 1990,  
30 171, 35-47; og Staal et al., "Proc. Natl. Acad. Sci. USA",  
1990, 87, 9943-47}. Således kan inhibering av NF $\kappa$ B-bindinger

regulere transkripsjon av ett eller flere cytokinen(er) og således kan denne modulering og andre mekanismer være brukbare ved inhibering av et antall sykdomstilstander. Forbindelsene som her beskrevet, kan inhibere virkningen av NF $\kappa$ B i kjernen og er derfor brukbare ved behandling av et antall sykdommer, inkludert, men ikke begrenset til reumatoid artritt, reumatoid spondylitt, osteoartritt, andre artrittiske tilstander, cancer, septisk sjokk, sepsis, endotoksisk sjokk, podings-mot-verts-sykdom, wasting, Chrons sykdom, inflammatorisk tarmsyndrom, ulcerativ colitt, multiple sklerose, systemisk lupus erytmatose, ENL i leprosi, HIV, AIDS, og opportunistiske infeksjoner i AIDS. TNF $\alpha$ - og NF $\kappa$ B-nivåene påvirkes av en resiprok feedback-sløyfe. Som antydnet ovenfor påvirker forbindelsene ifølge oppfinnelsen nivåene for både TNF $\alpha$  og NF $\kappa$ B.

Mange cellulære funksjoner medieres av nivåene av adenosin 3',5'-cyklisk monofosfat (cAMP). Slike cellulære funksjoner kan bidra til inflammatoriske tilstander og sykdommer inkludert astma, inflammasjon og andre tilstander (Loew og Cheng, "Drugs of the Future", 17(9), 799-807, 1992). Det er vist at en forhøyning av cAMP i inflammatoriske leukocytter inhiberer deres aktivering og den etterfølgende frigivning av inflammatoriske mediatorer, inkludert TNF $\alpha$  og NF $\kappa$ B. Økede nivåer av cAMP fører også til en relaksasjon av den glatte luftveismuskel.

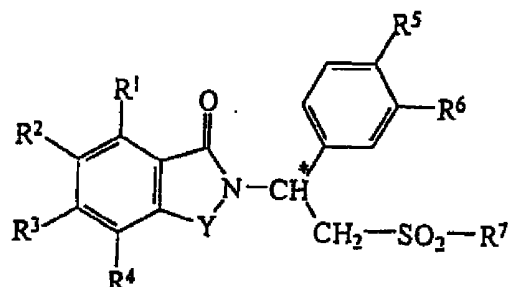
Den primære, cellulære mekanisme for inaktivering av cAMP er nedbrytning av cAMP på grunn av en familie isoenzymer som kalles cycliske nukletidfosfodiesteraser (PDE) (Beavo og Reitsnyder, "Trends in Pharm.", 11, 150-155, 1990). Det er syv kjente medlemmer av familien av PDE'er. Det er for eksempel kjent at inhiberingen av PDE type IV er særlig effektiv

ved både inhibering av inflammatorisk mediatorfrigivning og relaksasjon av den glatte luftveimuskulatur (Verghese et al., "Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics", 272(3), 1313-1320, 1995). Således vil forbindelser som spesifikt inhiberer PDE IV, vise den ønskede inhibering av inflammasjon og relaksasjon av den glatte luftveimuskulatur med et minimum av uønskede bivirkninger som kardiovaskulære eller anti-plate-effekter. De PDE IV-inhibitorer som benyttes i dag, mangler den spesifikke virkning ved akseptable terapeutiske doser. Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er brukbare ved inhibering av fosfodiesteraser, særlig PDE III og PDE IV, og ved behandling av sykdomstilstander som medieres av disse.

Synkende TNF $\alpha$ -nivåer, økende cAMP-nivåer og inhibering av PDE IV utgjør således verdifulle terapeutiske strategier for behandling av mange inflammatoriske, infeksjøs, immunologiske eller malignante sykdommer. Disse inkluderer, men er ikke begrenset til septisk sjokk, sepsis, endotoksisk sjokk, hemodynamisk sjokk og sepsis syndrom, post ischemisk reperfusjonsskade, malaria, mycobakteriell infeksjon, meningitt, psoriasis, kongestiv hjertesvikt, fibrotisk sykdom, kakeksi, podingsavvisning, cancer, autoimmun sykdom, opportunistiske infeksjoner i AIDS, reumatoid artritt, reumatoid spondylitt, osteoartritt, andre artrittiske tilstander, Crohns sykdom, ulcerativ colitt, multiple sklerose, systemisk lupus erythematosus, ENL i leprosy, strålingsskade og hyperoksisk alveolær skade. Tidligere forsøk rettet mot undertrykkelse av virkningen av TNF $\alpha$  har gått fra anvendelse av steroider som deksametason og prednisolon til bruk av både polyklonale og monoklonale antistoffer (Beutler et al., "Science", 234, 470-474 (1985); WO 92/11383).

Foreliggende oppfinnelse er basert på den oppdagelse at visse klasser av ikke-polypeptidforbindelser som nærmere beskrevet her, reduserer nivåene av TNF $\alpha$ .

Særlig angår oppfinnelsen fenetylsulfonforbindelser med for-  
s mel I:



(I)

eller et syreaddisjonssalt derav;

der:

- karbonatomet angitt \* utgjør et chiralitetssenter;
- 10 - Y er C=O eller CH<sub>2</sub>;
- hver av R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> og R<sup>4</sup>, uavhengig av de andre, er hydrogen, C<sub>1-4</sub>alkyl, C<sub>1-4</sub>alkoksy, nitro, cyano eller -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>; eller hvilke som helst to av R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> og R<sup>4</sup> på nabokarbonatomet, sammen med den angitte fenylring, er naftyliden;
- 15 - hver av R<sup>5</sup> og R<sup>6</sup> uavhengig av den andre, er C<sub>1-4</sub>alkoksy;
- R<sup>7</sup> er C<sub>1-8</sub>alkyl eller NR<sup>8'</sup>R<sup>9'</sup>;
- hver av R<sup>8</sup> og R<sup>9</sup> uavhengig av den andre er hydrogen eller C<sub>1-8</sub>alkyl, eller en av R<sup>8</sup> og R<sup>9</sup> er hydrogen og den andre er -COR<sup>10</sup>;
- 20 - hver av R<sup>8'</sup> og R<sup>9'</sup> uavhengig av den andre er C<sub>1-8</sub>alkyl; og
- R<sup>10</sup> er C<sub>1-8</sub>alkyl.

Uttrykket "alkyl" angir en enverdig, mettet, rett eller forgrenet hydrokarbonkjede inneholdende 1 til 8 karbonatomer.

Representative for slike alkylgrupper er metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sek-butyl og tert-butyl. Alkoksy henviser til en alkylgruppe som er bundet til resten av molekylet via et eterisk oksygenatom. Representative for slike  
5 alkoksygrupper er metoksy, etoksy, propoksy, isopropoksy, butoksy, isobutoksy, sek-butoksy og tert-butoksy.

Uttrykket "cykloalkyl" slik det her benyttes, angir en enverdig, cyklisk hydrokarbonkjede som kan være mettet eller umettet. Hvis ikke annet er sagt, kan slike kjeder inneholde opp-  
10 til 18 karbonatomer og inkludere monocykloalkyl-, polycykloalkyl- og benzocykloalkylstrukturer. Monocykloalkyl henviser til grupper med en enkel ringgruppe. Polycykloalkyl angir hydrokarbonsystemer inneholdende to eller flere ringsystemer med ett eller flere ringkarbonatomer felles, det vil si en  
15 spiro-, fusert eller broslått struktur. Benzocykloalkyl angir en monocyklisk alkylgruppe fusert til en benzogruppe. Representative for monocykloalkylgrupper er cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cykloheksyl, cykloheptyl, cyklooktyl, cyklononyl, cyklodecyl, cykloundecyl, cyklododecyl, cyklotri-  
20 decyl, cyklotetradecyl, cyklopentadecyl, cykloheksadecyl, cykloheptadecyl og cyklooktadecyl. Representative for polycykloalkyl er decahydronaftalen, spiro[4.5]decyl, bicyklo[2.2.1]heptyl, bicyklo[3.2.1]oktyl, pinanyl, norbonyl og bicyklo[2.2.2]oktyl. Benzocykloalkyl er typifisert ved tetra-  
25 hydronaftyl, indanyl og 1,2-benzocykloheptanyl. Cykloalkoksy henviser til en cykloalkylgruppe som nettopp beskrevet, det vil si en monocykloalkyl-, polycykloalkyl- eller benzocykloalkylstruktur, bundet til resten av molekylet via et eterisk oksygenatom.

30 Det skal være klart at uttrykket "sulfon" benyttes i generisk formål for å inkludere ikke bare forbindelser med formel I

der  $R^7$  er alkyl, fenyl, benzyl, men også de tilsvarende sulfoniske syrer der  $R^7$  er hydroksy, og sulfonamider der  $R^7$  er  $NR^8R^9$ .

En første foretrukken gruppe forbindelser er de med formel I  
5 der Y er C=O.

En ytterligere foretrukken gruppe forbindelser er de med formel I der Y er  $CH_2$ .

En ytterligere foretrukken gruppe forbindelser er de med formel I der hver av  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  og  $R^4$  uavhengig av de andre er  
10 hydrogen, metyl, etyl, metoksy, etoksy, nitro eller  $-NR^8R^9$ ,  
der hver av  $R^8$  og  $R^9$  uavhengig av den andre er hydrogen eller metyl, eller en av  $R^8$  og  $R^9$  er hydrogen og den andre er  $-COCH_3$ .

En ytterligere foretrukken gruppe forbindelser er de med formel I der en av  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  og  $R^4$  er  $-NH_2$ , og de gjenværende av  
15  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  og  $R^4$  er hydrogen.

En ytterligere foretrukken gruppe forbindelser er de med formel I der en av  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  og  $R^4$  er  $-NHCOCH_3$ , og de gjenværende av  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  og  $R^4$  er hydrogen.

20 En ytterligere foretrukken gruppe forbindelser er de med formel I der en av  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  og  $R^4$  er metyl, og de gjenværende av  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  og  $R^4$  er hydrogen.

En ytterligere foretrukken gruppe forbindelser er de med formel I der hver av  $R^5$  og  $R^6$  uavhengig av den andre er metoksy,  
25 etoksy eller propoksy.

En ytterligere foretrukken gruppe forbindelser er de med formel I der  $R^5$  er metoksy og  $R^6$  er etoksy.

En ytterligere foretrukken gruppe forbindelser er de med formel I der  $R^7$  er metyl, etyl eller  $-NR^8R^9$ , der både  $R^8$  og  $R^9$  er metyl.

En ytterligere foretrukken gruppe forbindelser er de med formel I der  $R^7$  er metyl.

En ytterligere foretrukken gruppe forbindelser er de med formel I der  $R^7$  er  $N(CH_3)(CH_3)$ .

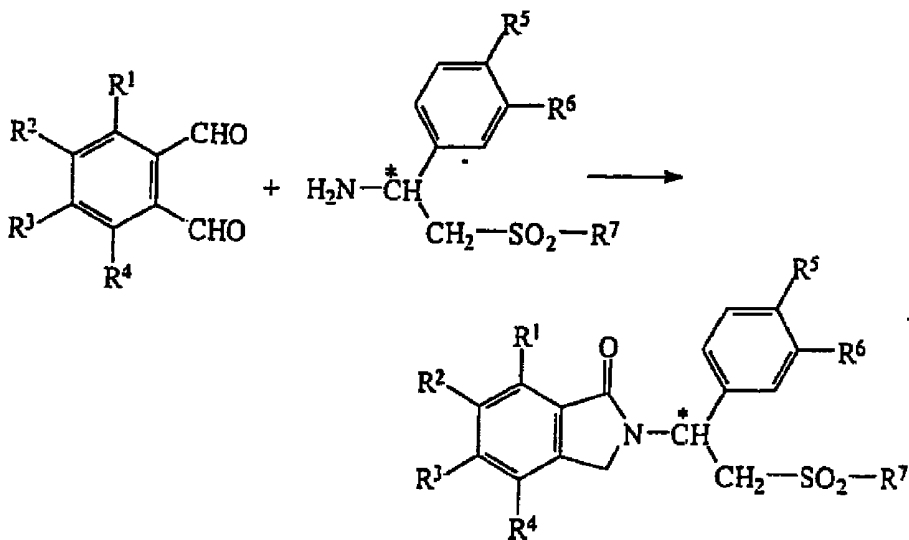
10 Forbindelsene med formel I benyttes, under overvåking av kvalifiserte profesjonelle, for å inhibere de uønskede virkninger av  $TNF\alpha$  og PDE IV. Forbindelsene kan administreres oralt, rektalt eller parenteralt, alene eller i kombinasjon med andre terapeutiske midler inkludert antibiotika, steroider,  
15 osv., til pattedyr som trenger slik behandling.

Forbindelsene kan også benyttes topisk ved behandling eller profylakse av topiske sykdomstilstander som er medierte eller forsterket av eksessiv  $TNF\alpha$ - henholdsvis PDE IV-produksjon, som virale infeksjoner, for eksempel de som forårsakes av  
20 herpes virusen, eller viral konjunktivitt, psoriasis, atopisk dermatitt, osv.

Forbindelsene kan også benyttes i veterinærbehandling av pattedyr andre enn mennesker, som trenger prevensjon eller inhibering av  $TNF\alpha$ -produksjon.  $TNF\alpha$ -medierte sykdommer for behandling, terapeutisk eller profylaktisk, i dyr, inkluderer  
25 sykdomstilstander som de som er angitt ovenfor, men særlig

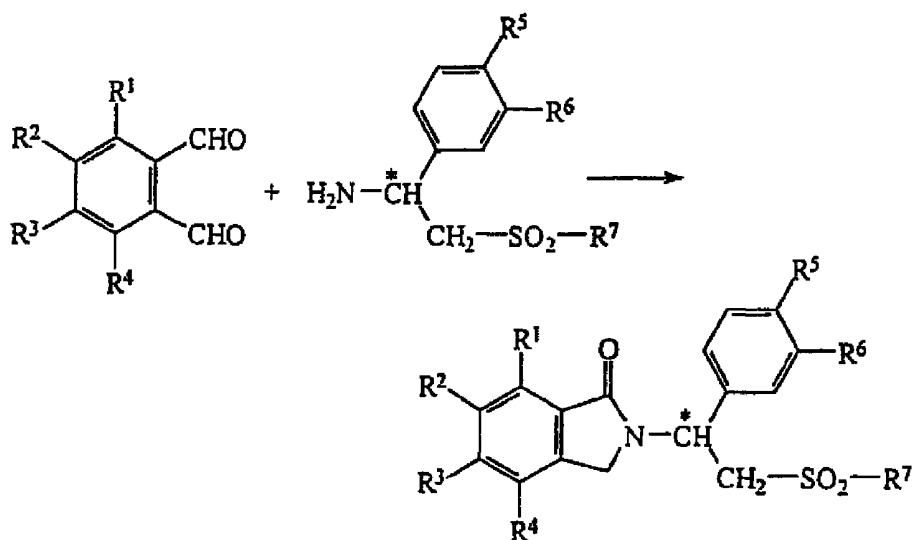
virale infeksjoner. Eksempler er felin-immunodefektvirus, ekvin infektios anemivirus, kaprin artrittvirus, visnavirus og mædivirus, så vel som andre lentiviruser.

I en første utførelsesform kan isoindolinonforbindelsene ifølge oppfinnelsen der Y er C=O, fremstilles ved omsetning av et egnet substituert ftalsyreanhydrid og et substituert etylamin:



De to reagenser blir ganske enkelt oppvarmet sammen, med eller uten et oppløsningsmiddel, og produktet isolert og renset ved konvensjonelle midler som kromatografi. Når en av  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  og  $R^4$  skal være amino i det endelige sulfon, er det ofte ønskelig å benytte den tilsvarende nitroforbindelse i reaksjonen mellom ftalsyreanhydrid og substituert etylamin og deretter katalytisk å omdanne det resulterende nitroisoindolinon etter dannelsen. Alternativt kan aminogruppene og andre grupper som kan reagere, omdannes til en egnet beskyttet gruppe.

I en ytterligere utførelsesform kan isoindolinonforbindelsene ifølge oppfinnelsen der Y er CH<sub>2</sub> fremstilles ved omsetning av et egnet substituert ftalsyredikarboksaldehyd og et substituert etylamin:



5

Nok en gang er det tilstrekkelig at reagensene oppvarmes sammen, med eller uten et oppløsningsmiddel, og produktet isoleres og renses ved konvensjonelle midler som kromatografi. Som når det gjelder ftalsyreanhydrid som benyttes i den første utførelsesform, og hvis en av R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> og R<sup>4</sup> skal være amino i det endelige sulfon, benyttes den tilsvarende nitroforbindelse og det resulterende nitroisoindolinon reduseres så katalytisk. Alternativt kan man benytte en egnet beskyttet gruppe, både for aminogruppene og for alle andre grupper som kan reagere.

Beskyttende grupper slik de her benyttes, angir grupper som generelt ikke finnes i de endelige terapeutiske forbindelser, men som med hensikt innføres på et eller annet trinn i syntesen for å beskytte grupper som ellers kunne endres i løpet av

de kjemiske manipuleringer. Slike beskyttende grupper, fjernes på et senere trinn av syntesen, og forbindelser som bærer slike grupper, er således av betydning primært som kjemiske mellomprodukter (selv om enkelte derivater også viser biologisk aktivitet). I henhold til dette er den eksakte struktur av den beskyttende gruppe ikke kritisk. Tallrike reaksjoner for dannelselse og fjerning av slike beskyttende grupper er beskrevet i et antall standardarbeider som for eksempel omfatter "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London og New York, 1973; Greene, Th. W., "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, New York, 1981; "The Peptides", vol. 1, Schröder og Lubke, Academic Press, London og New York, 1965; "Methoden der organischen Chemie", Houben-Weyl, 4. utgave, vol. 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

En aminogruppe kan beskyttes som et amid ved å benytte en acylgruppe som selektivt kan fjernes under milde betingelser, særlig benzyloksykarbonyl, formyl eller en laverealkanoylgruppe som er forgrenet i 1- eller  $\alpha$ -posisjon til karbonylgruppen, særlig tert-alkanoyl som pivaloyl, en lavere-alkanoylgruppe som er substituert i  $\alpha$ -posisjon til karbonylgruppen, for eksempel trifluoracetyl.

Koblingsmidler inkluderer slike reagenser som dicykloheksylkarbodiimid og N,N'-karbonyldiimidazol.

Forbindelsene med formel I har et chiralt senter og kan foreligge som optiske isomerer. Begge racemater av disse isomerer og de individuelle isomerer per se, så vel som diastereomerer når det er to chirale sentre, ligger innenfor oppfinnelsens ramme. Racematene kan benyttes som sådanne eller kan separeres i de individuelle isomerer, mekanisk for eksempel ved

kromatografi ved bruk en chiral absorbant. Alternativt kan de individuelle isomerer fremstilles i chiral form eller separeres kjemisk fra en blanding ved å danne salter med en chiral syre, for eksempel de individuelle enantiomerer av 10-kamfor- sulfonsyre, kamforsyre,  $\alpha$ -bromkamforsyre, metoksyeddiksyre, vinsyre, diacetylvinsyre, malinsyre, pyrrolidon-5-karboksyly- syre og lignende, og deretter å befri en eller begge av de oppløste baser, eventuelt gjenta prosessen for derved å oppnå enten en eller begge i det vesentlige frie fra den andre, dvs. i en form med en optisk renhet >95%.

Foreliggende oppfinnelse angår også de fysiologisk akseptable, ikke-toksiske syreaddisjonssalter av forbindelsene med formel I. Slike salter inkluderer de som er avledet fra organiske og uorganiske syrer som, uten begrensning, salt-, hydrobrom-, fosfor-, svovel-, metansulfon-, eddik-, vin-, melke-, rav-, sitron-, malin-, malein-, sorbin-, akonitin-, salicyl-, ftal-, embon-, enantinsyre og lignende syrer.

Orale doseringsformer inkluderer tabletter, kapsler, dragéer og tilsvarende formgitte, pressede farmasøytiske former inneholdende fra 1 til 100 mg medikament pr. enhetsdose. Isotoniske saltoppløsninger inneholdende 20 til 100 mg/l kan benyttes for parenteral administrering som inkluderer intramuskulær, intratekal, intravenøs og intra-arteriell administrering. Rektal administrering kan gjennomføres ved bruk av suppositorer som er tildannet fra konvensjonelle bærere som kakaosmør.

Farmasøytiske preparater omfatter således en eller flere forbindelser ifølge oppfinnelsen i forbindelse med minst en farmasøytisk akseptabel bærer, en diluent eller en eksipient. Ved fremstilling av slike preparater blir de aktive bestand-

deler vanligvis blandet med eller fortynnet med et drøyemiddel eller innelukket i en slik bærer som kan foreligge i form av en kapsel eller en pose. Når drøyemidlet tjener som et fortynningsmiddel, kan det være et fast, halvfast eller flytende materiale som virker som en vehikkel, bærer eller medium for den aktive bestanddel. Således kan preparatene foreligge i form av tabletter, piller, pulvere, eliksirer, suspensjoner, emulsjoner, oppløsninger, siruper, myke og harde gelatinkapsler, suppositorier, sterile injiserbare oppløsninger og sterilt pakkede pulvere. Eksempler på egnede drøyemidler er laktose, dekstrose, sukrose, sorbitol, mannitol, stivelse, acacia gummi, kalsiumsilikat, mikrokrystallinsk cellulose, polyvinylpyrrolidinon, cellulose, vann, sirup og metylcellulose, idet formuleringer i tillegg også kan inneholde smøremidler som talkum, magnesiumstearat og mineralolje, fuktemidler, emulgatorer og suspensjonsmidler, konserveringsmidler som metyl- og propylhydroksybenzoater, samt søtningmidler eller smaksmidler.

Preparatene formuleres hyppig i enhetsdoseform, noe som betyr fysisk diskrete enheter som er egnet som en enhetsdose, eller en på forhånd bestemt andel av en enhetsdose som skal administreres i en enkelt eller i flere doseregimer til mennesker eller andre pattedyr, idet hver enhet inneholder en på forhånd bestemt mengde aktivt materiale, beregnet til å gi den ønskede terapeutiske effekt i forbindelse med et egnet, farmasøytisk drøyemiddel. Preparatene kan formuleres for å gi en umiddelbar, en opprettholdt eller en forsinket frigivning av aktiv bestanddel etter administrering til pasienten ved å benytte i og for seg kjente metoder.

De følgende eksempler skal illustrere oppfinnelsen nærmere uten annen begrensning enn den som fremgår av de vedlagte krav.

#### **Eksempel 1**

##### **5 1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-metylsulfonyletylamin**

Til en omrørt oppløsning av dimetylsulfon (3,70 g, 39,4 mmol) i 350 ml tetrahydrofuran settes n-butyllitium (17,5 ml, 2,5M, 43,8 mmol) under nitrogen ved -78°C, og blandingen omrøres ved 78°C i 25 minutter. Til en omrørt oppløsning av 3-etoksy-4-metoksybenzaldehyd (7,10 g, 39,4 mmol) i 40 ml tetrahydrofuran ble det under nitrogen, i en separat kolbe ved 0°C satt litiumheksametyldisilazid (43,0 ml, 1,0M, 43,0 mmol) i heksan. Etter 15 minutter ble bortrifluorideterat (10,0 ml, 78,9 mmol) satt til den resulterende blanding ved 0°C. Etter 5 minutter ble denne oppløsning satt til -78°C sulfonoppløsningen ved hjelp av en sprøyte. Oppløsningen ble tillatt oppvarming til romtemperatur i løpet av en time. Den resulterende blanding ble så quenched med 32 g kaliumkarbonat og 200 ml vann. Blanding ble omrørt i 30 minutter og det organiske sjikt separert. Det vandige sjikt ble ekstrahert med 3 x 200 ml etylacetat. De kombinerte, organiske sjikt ble vasket med 50 ml vann, 50 ml saltoppløsning og så tørket over magnesiumsulfat. Oppløsningsmidlet ble fjernet under vakuum og det resulterende faststoff omrørt med 100 ml eter og 100 ml 4N saltsyre i 15 minutter. Det vandige sjikt ble separert og det organiske sjikt ekstrahert med 30 ml 4N saltsyre. De kombinerte, vandige sjikt ble vasket med 50 ml eter, omrørt og avkjølt i et isbad og pH-verdien justert til 14 med 5N natriumhydroksid. Oppløsningen ble ekstrahert med 3x100 ml etylacetat og de kombinerte, organiske sjikt vasket med 50 ml saltoppløsning og tørket over natriumkarbonat og natriumsulfat. Fjerning av oppløsningsmidlet under vakuum ga en olje

som ble omrørt med 20 ml eter i 20 minutter for å gi en suspensjon. Suspensjonen ble filtrert og faststoffet vasket med 20 ml eter og så tørket under vakuum for å gi 1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-metylsulfonyletylamin som et hvitaktig faststoff (4,17 g, 39%) med smeltepunkt 116,5-117,0°C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,47 (t, J=7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,92 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 2,91 (s, 3H, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,19 (dd, J=3,5, 14 Hz, 1H, CHH), 3,36 (dd, J=9,3, 14 Hz, 1H, CHH), 3,87 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,10 (q, J=7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,60 (dd, J=3,5, 9 Hz, 1H, CH), 6,83-6,93 (m, 3H, Ar);

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 14,75, 42,42, 50,94, 55,99, 63,18, 64,44, 110,71, 111,67, 118,21, 135,55, 148,72, 149,09;

Analyse for C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>S:

Beregnet:	C 52,73	H 7,01	N 5,12
Funnet:	C 52,82	H 6,69	N 4,99

### Eksempel 2

#### 1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-(N,N-dimetylaminosulfonyl)-etylamin

1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-(N,N-dimetylaminosulfonyl)-etylamin ble fremstilt ved en prosedyre analog den i eksempel 1 fra N,N-dimetylmetsulfonamid (685 mg, 5,56 mmol) og n-butyllitium (2,5 ml, 2,5M, 6,3 mmol) i 90 ml tetrahydrofuran og 3-etoksy-4-metoksybenzaldehyd (1,0 g, 5,5 mmol), litiumheksametyldisilazid (4,7 ml, 1,3M, 6,1 mmol) og bortrifluorideterat (1,4 ml, 11 mmol) i 5 ml tetrahydrofuran. Produktet ble oppnådd som et hvitt faststoff (360 mg, 21% utbytte) med smeltepunkt 82,0-83,0°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,48 (t,  $J=7,5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,91 (br s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 2,88 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 3,05 (dd,  $J=3,0, 13,5$  Hz, 1H, CHH), 3,12 (dd,  $J=9,2, 13,5$  Hz, 1H, CHH), 3,88 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4,12 (q,  $J=7,0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4,61 (dd,  $J=2,9, 9,2$  Hz, 1H, NCH), 6,83-6,99 (m, 3H, Ar);

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14,81, 37,42, 51,02, 56,03, 64,41, 110,74, 111,55, 118,35, 135,97, 148,64, 148,96;

Analyse for  $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{S}$ :

	Beregnet:	C 51,64	H 7,33	N 9,26
10	Funnet:	C 51,41	H 7,11	N 9,10

### Eksempel 3

#### 2-[1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-metylsulfonyletyl]isoindolin-1-on

En omrørt blanding av 1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-metylsulfonyletylamin (100 mg, 0,37 mmol) og 1,2-ftalsyredikarbonsaldehyd (49 mg, 0,37 mmol) i 2 ml eddiksyre ble oppvarmet til tilbakeløp i 15 minutter. Fjerning av oppløsningsmidlet under vakuum og kromatografi ga en olje som ble omrørt med 2 ml eter. Den resulterende suspensjon ble filtrert, og man oppnådde 2-[1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-metylsulfonyletyl]isoindolin-1-on som et lysegult faststoff (100 mg, 70% utbytte) med smeltepunkt  $130,0-134,0^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,45 (t,  $J=7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,96 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,96 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,70 (dd,  $J=4,5, 14,7$  Hz, 1H, CHH), 3,86 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4,07 (q,  $J=6,9$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4,25 (d,  $J=16,5$  Hz, 1H, CHH), 4,31 (dd,  $J=10,3, 14,5$  Hz, 1H, CHH), 4,46 (d,  $J=16$  Hz, 1H, CHH), 5,71 (dd,  $J=4,5, 10,3$  Hz, 1H,

NCH), 6,84-7,01 (m, 3H, Ar), 7,38-7,56 (m, 3H, Ar), 7,85 (d, J=6,9 Hz, 1H, Ar);

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 14,65, 41,33, 46,27, 52,33, 55,95, 56,00, 65,56, 111,45, 112,28, 119,30, 122,85, 123,85, 128,13, 5 129,89, 131,80, 132,27, 141,26, 148,88, 149,62, 169,09;

Analyse for C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub>S:

Beregnet:	C 61,68	H 5,95	N 3,60
Funnet:	C 61,68	H 6,06	N 3,62

#### Eksempel 4

10 **2-[1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-(N,N-dimetylaminosulfonyl)-etyl]isoindolin-1-on**

2-[1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-(N,N-dimetylaminosulfonyl)-etyl]isoindolin-1-on ble fremstilt ved en prosedyre ifølge eksempel 3 fra 1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-(N,N-dimetyl-aminosulfonyl)etylamin (150 mg, 0,49 mmol) og 1,2-ftalsyredi- 15 karboksaldehyd (67 mg, 0,49 mmol) i 2 ml eddiksyre. Produktet ble oppnådd som et faststoff (142 mg, 69% utbytte) med smeltepunkt 165,0-167,0°C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,45 (t, J=7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,86 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,58 (dd, J=4,7, 14,4 Hz, 1H, CHH), 3,86 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,08 (q, J=7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,30 (d, J=16,5 Hz, 1H, NCHH), 4,33 (dd, J= 9, 14,4 Hz, 1H, CHH), 4,49 (d, J=16,5 Hz, 1H, NCHH), 5,60 (dd, J=4,7, 9,5 Hz, 1H, NCH), 6,83 (d, J=8,3 Hz, 1H, Ar), 6,98 (dd, J=2, 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,06 (d, J=2 Hz, 25 1H, Ar), 7,37-7,56 (m, 3H, Ar), 7,84 (d, J=7 Hz, 1H, Ar);

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14,69, 37,31, 48,64, 49,73, 52,91, 52,95, 64,54, 111,31, 112,46, 119,29, 122,76, 123,72, 128,03, 130,67, 131,55, 132,75, 141,26, 148,73, 149,39, 168,63;

Analyse for  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_5\text{S}$ :

5	Beregnet:	C 60,27	H 6,26	N 6,69
	Funnet:	C 60,04	H 6,10	N 6,62

### Eksempel 5

#### 2-[1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-metylsulfonyletyl]isoindolin-1,3-dion

10 En blanding av 1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-metylsulfonyl-etylamin (200 mg, 0,73 mmol) og natriumhydrogenkarbonat (80 mg, 0,95 mmol) i 2 ml hver av acetonitril og vann, ble omrørt under nitrogen ved romtemperatur i 2 minutter. Til den resulterende oppløsning ble det satt N-etoksykarbonylfthalimid (170  
15 mg, 0,78 mmol). Etter 17 timer ble den resulterende oppløsning omrørt med 2 ml 4N saltsyre og 30 ml vann ved romtemperatur i 30 minutter. Den resulterende suspensjon ble filtrert og faststoffet vasket med 2 x 25 ml vann og så tørket i vakuumovn over natten ( $60^\circ\text{C}$ ,  $< 1$  torr), og man oppnådde 2-[1-  
20 (3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-metylsulfonyletyl]isoindolin-1,3-dion som et faststoff (206 mg, 70% utbytte) med smeltepunkt  $151,0$ - $152,0^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,46 (t,  $J=6,9$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,84 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,78 (dd,  $J=4,8, 14,4$  Hz, 1H CHH), 3,84 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ),  
25 4,10 (q,  $J=7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4,54 (dd,  $J=10,1, 14,4$  Hz, 1H, CHH), 5,90 (dd,  $J=4,8, 10,1$  Hz, 1H, NCH), 6,83 (d,  $J=8,5$  Hz, 1H, Ar), 7,11-7,15 (m, 2H, Ar), 7,67-7,73 (m, 2H, Ar), 7,80-7,84 (m, 2H, Ar);

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14,63, 41,49, 48,84, 54,82, 55,89, 64,45, 111,43, 112,50, 120,43, 123,51, 129,56, 131,58, 134,17, 148,57, 149,63, 167,80;

Analyse for  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_6\text{S}$ :

5	Beregnet:	C 59,54	H 5,25	N 3,47
	Funnet:	C 59,66	H 5,28	N 3,29

#### Eksempel 6

#### 2-[1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-metylsulfonyletyl]-5-nitro-isoindolin-1,3-dion

10 En omrørt blanding av 1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-metyl-sulfonyletylamin (1,0 g, 3,7 mmol) og 4-nitroftalsyreanhydrid (706 mg, 3,66 mmol) ble oppvarmet til smelting i 6 minutter. Blandingen ble tillatt avkjøling til romtemperatur. Kromatografi av den resulterende olje ga 2-[1-(3-etoksy-4-metoksy-  
15 fenyl)-2-metylsulfonyletyl]-5-nitro-isoindolin-1,3-dion som et faststoff (1,42 g, 87% utbytte) med smeltepunkt 255,0-256,0°C.

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,47 (t,  $J=7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,91 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,71 (dd,  $J=4,2, 14,3$  Hz, 1H, CHH), 3,85 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4,10  
20 (q,  $J=7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4,59 (dd,  $J=11,1, 14,1$  Hz, 1H, CHH), 5,94 (dd,  $J=4,1, 10,9$  Hz, 1H, NCH), 6,82-6,86 (m, 2H, Ar), 7,09-7,14 (m, 2H, Ar), 8,01-8,04 (m, 1H, Ar), 8,56-8,65 (m, 1H, Ar);

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14,67, 41,61, 49,16, 53,99, 55,96, 64,54,  
25 111,48, 112,39, 118,98, 120,48, 124,79, 128,73, 129,39, 133,06, 136,03, 148,71, 149,92, 151,79, 165,56, 165,74;

Analyse for  $C_{20}H_{20}NO_3S$ :

Beregnet:	C 53,57	H 4,50	N 6,23
Funnet:	C 53,59	H 4,58	N 5,88

**Eksempel 7**

5 **2-[1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-metylsulfonyletyl]-5-amino-isoindolin-1,3-dion**

En blanding av 2-[1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-metylsulfonyletyl]-5-nitro-isoindolin-1,3-dion (600 mg, 1,33 mmol) og 100 mg 10 %-ig Pd/C i 40 ml etylacetat ble rystet under et hydrogentrykk på 50 psi i 7 timer i en Parr-ryster. Blandingen ble filtrert gjennom en Celite-pute, og puten ble vasket med 50 ml etylacetat. Filtratet ble konsentrert under vakuum til et faststoff. Faststoffet ble omrørt i en blanding av 2 ml metylenklorid og 10 ml heksan. Den resulterende suspensjon ble filtrert for å gi 2-[1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-metylsulfonyletyl]-5-amino-isoindolin-1,3-dion som et gult faststoff (500 mg, 90% utbytte) med smeltepunkt 224,5-227,0°C.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,32 (t,  $J=6,8$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,99 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,73 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,73 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4,00 (q,  $J=7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4,03-4,09 (m, 1H, CHH), 4,34 dd,  $J=10,3, 14,2$  Hz, 1H, CHH), 5,70 (dd,  $J=3,7, 10,2$  Hz, 1H, NCH), 6,52 (br s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6,79-6,81 (m, 1H, Ar), 6,92 (br s, 3H, Ar), 7,06 (br s, 1H, Ar), 7,48 (d,  $J=8,2$  Hz, 1H, Ar);

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14,64, 40,99, 46,99, 53,34, 55,46, 63,80, 106,99, 111,78, 112,31, 116,12, 116,80, 118,61, 125,12, 130,33, 134,11, 147,80, 148,74, 155,13, 167,39, 167,86;

Analyse for  $C_{20}H_{22}NO_6S$ :

Beregnet:	C 57,41	H 5,30	N 6,69
Funnet:	C 57,03	H 5,40	N 6,33.

**Eksempel 8**

5 **2-[1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-metylsulfonyletyl]-4-nitro-  
isoindolin-1,3-dion**

En omrørt oppløsning av 1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-metyl-  
sulfonyletylamin (640 mg, 2,34 mmol) og 3-nitroftalsyrean-  
hydrid (460 mg, 2,34 mmol) i 10 ml eddiksyre ble oppvarmet  
10 til tilbakeløp i 15 timer. Oppløsningsmidlet ble fjernet un-  
der vakuum til en olje. Kromatografi av den resulterende olje  
ga 2-[1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-metylsulfonyletyl]-4-  
nitro-isoindolin-1,3-dion som et gult faststoff (850 mg, 81%  
utbytte) med smeltepunkt 110,0-114,0°C.

15  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1,47 (t,  $J=7,0$  Hz, 3H,  $CH_3$ ), 2,90 (s, 3H,  
 $CH_3$ ), 3,71 (dd,  $J=4,3, 14,4$  Hz, 1H, CHH), 3,85 (s, 3H,  $CH_3$ ),  
4,10 (q,  $J=7,0$  Hz, 2H,  $CH_2$ ), 4,58 (dd,  $J=10,7, 14,4$  Hz, 1H,  
CHH), 5,93 (dd,  $J=4,2, 10,7$  Hz, 1H, NCH), 6,84 (d,  $J=8,8$  Hz,  
1H, Ar), 7,11-7,15 (m, 2H, Ar), 7,89 (t,  $J=7,8$  Hz, 1H, Ar),  
20 8,08-8,13 (m, 2H, Ar);

$^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  14,67, 41,56, 49,19, 53,97, 55,96, 64,56,  
111,52, 112,51, 120,62, 123,44, 127,35, 128,65, 128,84,  
133,73, 135,48, 145,24, 148,68, 149,92, 162,53, 165,33;

Analyse for  $C_{20}H_{20}NO_8S$ :

25	Beregnet:	C 53,57	H 4,50	N 6,23
	Funnet:	C 53,54	H 4,28	N 6,32

**Eksempel 9****2-[1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-metylsulfonyletyl]-4-amino-isoindolin-1,3-dion**

En blanding av 2-[1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-metylsulfonyletyl]-4-nitro-isoindolin-1,3-dion (710 mg, 1,58 mmol) 200 mg Pd/C i 40 ml hver av etylacetat og aceton, ble rystet under et hydrogentrykk på 50 psi i en Parr-ryster i 5 timer. Suspensjonen ble filtrert gjennom en pute av magnesiumsulfat. Filtratet ble konsentrert under vakuum til en olje. Oljen ble omrørt med 1 ml etylacetat, 2 ml heksan og 2 ml eter i 1 time. Den resulterende suspensjon ble filtrert og faststoffet tørket i en vakuumovn, og man oppnådde 2-[1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-metylsulfonyletyl]-4-amino-isoindolin-1,3-dion som et gult faststoff (550 mg, 83% utbytte) med smeltepunkt 135,0-137,5°C.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,32 (t,  $J=6,9$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,00 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,73 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4,00 (q,  $J=6,9$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4,08 (dd,  $J=4,2, 14,5$  Hz, 1H, CHH), 4,36 (dd,  $J=10,8, 14,2$  Hz, 1H, CHH), 5,72 (dd,  $J=4,1, 10,3$  Hz, 1H, NCH), 6,51 (br s, SH,  $\text{NH}_2$ ), 6,89-7,07 (m, 5H, Ar), 7,43 (t,  $J=7,4$  Hz, 1H, Ar);

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14,68, 41,55, 48,62 55,23, 55,93, 64,48, 110,70, 111,42, 112,52, 112,96, 120,38, 121,30, 129,95, 132,23, 135,37, 145,56, 148,56, 149,56, 168,19, 169,43;

**Analyse for  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}_6\text{S}$ :**

25	Beregnet:	C 57,41	H 5,30	N 6,69
	Funnet:	C 57,11	H 5,23	N 6,43.

**Eksempel 10****2-[1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-metylsulfonyletyl]-4-metyl-  
isoindolin-1,3-dion**

2-[1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-metylsulfonyletyl]-4-metyl-  
5 isoindolin-1,3-dion ble fremstilt ved samme prosedyre som i  
eksempel 8 fra 1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-metylsulfonyl-  
etylamin (1,4 g, 5,0 mmol) og 3-metylfaltsyreanhydrid (810  
mg, 5,0 mmol) i 15 ml eddiksyre for å gi 2-[1-(3-etoksy-4-  
metoksyfenyl)-2-metylsulfonyletylamin (1,0 g, 3,7 mmol) 3-  
10 metylfaltsyreanhydrid (590 mg, 3,7 mmol). Produktet ble opp-  
nådd som et hvitt faststoff (1,78 g, 85% utbytte) med smelte-  
punkt 143,0-145,0°C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,46 (t, J=7,0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,67 (s, 3H,  
CH<sub>3</sub>), 2,83 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,79 (dd, J=4,8, 14,5 Hz, 1H, CHH),  
15 3,85 (s, CH, CH<sub>3</sub>), 4,11 (q, J=7,0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,54 (dd,  
J=9,8, 14,5 Hz, 1H, CHH), 5,89 (dd, J=4,8, 9,9 Hz, 1H, NCH),  
6,81-6,85 (m, 1H, Ar), 7,65 (d, J=7,5 Hz, 1H, Ar);

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 14,65, 17,54, 41,49, 48,63, 54,89, 55,89,  
64,44, 111,36, 112,48, 120,44, 121,17, 128,24, 129,69,  
20 132,00, 133,69, 136,63, 138,29, 148,51, 149,55, 167,99,  
168,46;

**Analyse for C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>6</sub>S:**

Beregnet:	C 60,42	H 5,55	N 3,36
Funnet:	C 60,68	H 5,40	N 3,15

**Eksempel 11****2-[1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-metylsulfonyletyl]-5-metyl-isoindolin-1,3-dion**

2-[1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-metylsulfonyletyl]-5-metyl-isoindolin-1,3-dion ble fremstilt ved prosedyren i eksempel 6 fra 1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-metylsulfonyletylamin (1,0 g, 3,7 mmol) og 4-metylfalsyreanhydrid (590 mg, 3,7 mmol). Produktet ble oppnådd som et hvitt faststoff (710 mg, 46% utbytte) med smeltepunkt 87,0-89,0°C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,45 (t, J= 7,0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,47 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,84 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,77-3,84 (m, 1H, CHH), 3,84 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,09 (q, J=7,0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,54 (dd, J=10,2, 14,4 Hz, 1H, CHH), 5,89 (dd, J=4,7, 10,1 Hz, 1H, NCH), 6,83 (d, J=8,0 Hz, 1H, Ar), 7,09-7,15 (m, 2H, Ar), 7,47 (d, J=7,7 Hz, 1H, Ar), 7,60 (s, 1H, Ar), 7,67 (d, J=7,6 Hz, 1H, Ar);

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 14,51, 21,77, 41,31, 48,56, 54,59, 55,73, 64,26, 111,24, 112,31, 120,25, 123,26, 123,86, 128,81, 129,57, 131,79, 134,59, 145,43, 148,34, 149,36, 167,72, 167,87;

Analyse for C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>6</sub>S:

Beregnet:	C 60,42	H 5,55	N 3,36
Funnet:	C 60,34	H 5,49	N 3,21.

**Eksempel 12****2-[1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-metylsulfonyletyl]-4-acetamido-isoindolin-1,3-dion**

2-[1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-metylsulfonyletyl]-4-acetamido-isoindolin-1,3-dion ble fremstilt ved prosedyren i

eksempel 8 fra 1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-metylsulfonyl-etylamin (1,0 g, 3,7 mmol) og 3-acetamidoftalsyreanhydrid (751 mg, 3,66 mmol) i 20 ml eddiksyre. Produktet ble oppnådd som et gult faststoff (1,0 g, 59% utbytte) med smeltepunkt  
 5 144,0°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,47 (t,  $J=7,0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,26 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,88 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,75 (dd,  $J=4,4, 14,3$  Hz, 1H, CHH), 5,87 (dd,  $J=4,3, 10,5$  Hz, 1H, NCH), 6,82-6,86 (m, 1H, Ar), 7,09-7,11 (m, 2H, Ar), 9,49 (br s, 1H, NH);

10  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14,61, 24,85, 41,54, 48,44, 54,34, 55,85, 64,43, 111,37, 112,34, 115,04, 118,11, 120,21, 124,85, 129,17, 130,96, 136,01, 137,52, 148,54, 149,65, 167,38, 169,09, 169,40;

Analyse for  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{NO}_7\text{S}$ :

15           Beregnet:           C 57,38           H 5,25           N 6,08  
               Funnet:           C 57,31           H 5,34           N 5,83

### Eksempel 13

**2-[1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-metylsulfonyletyl]-5-acetamido-isoindolin-1,3-dion**

20 2-[1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-metylsulfonyletyl]-5-acetamido-isoindolin-1,3-dion ble fremstilt ved prosedyren i eksempel 6 fra 1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-metylsulfonyl-etylamin (1,0 g, 3,7 mmol) og 4-acetamidoftalsyreanhydrid (751 mg, 3,66 mmol). Produktet ble oppnådd som et gult faststoff  
 25 (330 mg, 20% utbytte) med smeltepunkt 215,0-217,0°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,32 (t,  $J=6,9$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,12 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,99 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,73 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4,00 (q,  $J=7,0$  Hz,

2H, CH<sub>2</sub>), 4,12 (dd, J=4,5, 14,3 Hz, 1H, CHH), 4,35 (dd, J=10,5, 14,2 Hz, 1H, CHH), 5,76 (dd, J=4,5, 10,5 Hz, 1H, NCH), 6,90-6,98 (m, 2H, Ar), 7,08 (br, s, 1H, Ar), 7,83.7,84 (m, 2H, Ar), 8,19 (br s, 1H, Ar), 10,95 (br s, 1H, NH);

5 <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14,66, 24,22, 41,05, 47,35, 53,07, 55,47, 63,80, 111,74, 112,28, 112,72, 123,34, 124,59, 124,66, 129,74, 132,68, 145,00, 147,85, 148,84, 167,00, 167,28, 169,36;

Analyse for C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>7</sub>S:

10	Beregnet:	C 57,38	H 5,25	N 6,08
	Funnet:	C 57,13	H 5,18	N 5,74.

#### Eksempel 14

#### 2-[1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-metylsulfonyletyl]-4-dimetylamino-isoindolin-1,3-dion

15 2-[1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-metylsulfonyletyl]-4-dimetylamino-isoindolin-1,3-dion ble fremstilt ved prosedyren ifølge eksempel 8 fra 1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-metylsulfonyletylamin (572 mg, 2,09 mmol) og 3-dimetylaminofal-

20 syreanhydrid (400 mg, 2,09 mmol) i 20 ml eddiksyre. Produktet ble oppnådd som et gult faststoff (740 mg, 80% utbytte) med smeltepunkt 94,0-96,0°C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,46 (t, J=7,0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,82 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,08 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 3,76-3,84 (m, 1H, CHH), 3,82 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,11 (q, J=7,0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,54 (dd, J=9,9, 14,5 Hz, 1H, CHH), 5,88 (dd, J=4,8, 9,9 Hz, 1H, NCH), 6,81-6,84 (m, 1H, Ar), 7,04-7,15 (m, 3H, Ar), 7,23-7,27 (m, 1H, Ar), 7,48 (dd, J=7,3, 8,3 Hz, 1H, Ar);

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14,68, 41,47, 43,39, 48,74, 55,20, 55,92, 64,43, 111,34, 112,54, 113,78, 114,41, 120,47, 122,09, 129,97, 134,32, 134,81, 148,46, 149,44, 150,42, 167,06, 168,19;

5 Analyse for  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NO}_6\text{S}$ :

Beregnet:	C 59,14	H 5,91	N 6,27
Funnet:	C 59,14	H 5,91	N 6,10.

#### Eksempel 15

2-[1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-metylsulfonyletyl]-5-dimetylamino-isoindolin-1,3-dion

2-[1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-metylsulfonyletyl]-5-dimetylamino-isoindolin-1,3-dion ble fremstilt ved prosedyren i eksempel 8 fra 1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-metylsulfonyletylamin (572 mg, 2,09 mmol) og 4-dimetylaminoftalsyreanhydrid (400 mg, 2,09 mmol) i 20 ml eddiksyre. Produktet ble oppnådd som et gult faststoff (200 mg, 21% utbytte) med smeltepunkt 161,5-163,5°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,46 (t,  $J=6,9$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,79 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,09 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 3,78-3,85 (m, 1H, CHH), 3,85 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4,11 (q,  $J=7,0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4,51 (dd,  $J=9,7, 14,6$  Hz, 1H, NCHH), 5,85 (dd,  $J=5,1, 9,6$  Hz, AH, NCH), 6,75-6,84 (m, 2H, Ar), 7,03 (d,  $J=2,3$  Hz, 1H, Ar), 7,10-7,16 (m 2H, Ar), 7,61 (d,  $J=8,5$  Hz, 1H, Ar);

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  14,65, 40,40, 41,43 48,83, 55,42, 55,89, 64,38, 105,80, 111,29, 112,43, 114,86, 116,90, 120,38, 125,11, 130,14, 134,27, 148,46, 149,38, 154,44, 168,14, 168,67;

Analyse for  $C_{22}H_{26}NO_6S + 0,2H_2O$ :

Beregnet:	C 58,70	H 5,91	N 6,22
Funnet:	C 58,70	H 5,93	N 5,84.

**Eksempel 16**

5 **2-[1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-metylsulfonyletyl]benzo[e]-  
isoindolin-1,3-dion**

2-[1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-metylsulfonyletyl]benzo[e]-  
isoindolin-1,3-dion ble fremstilt ved prosedyren ifølge ek-  
sempel 8 fra 1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-metylsulfonyl-  
10 etylamin (1,31 g, 4,79 mmol) og 1,2-naftalsyreanhydrid (950  
mg, 4,79 mmol) i 15 ml eddiksyre. Produktet ble oppnådd som  
et gult faststoff (1,65 g, 76% utbytte) med smeltepunkt  
158,0-159,5°C.

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,33 (t,  $J=6,9$  Hz, 3H,  $CH_3$ ), 3,03 (s, 3H,  
15  $CH_3$ ), 3,73 (s, 3H,  $CH_3$ ), 4,03 (q,  $J=6,9$  Hz, 2H,  $CH_2$ ), 4,18  
(dd,  $J=4,3, 14,3$  Hz, 1H, CHH), 4,41 (dd,  $J=10,7, 14,4$  Hz, 1H,  
CHH), 5,86 (dd,  $J=4,2, 10,3$  Hz, 1H, NCH), 6,83-6,96 (m, 1H,  
Ar), 7,03-7,07 (m, 1H, Ar), 7,15 (br s, 1H, Ar), 7,70-7,90  
(m, 3H, Ar), 8,15 (d,  $J=8,0$  Hz, 1H, Ar), 8,39 (d,  $J=8,3$  Hz,  
20 1H, Ar), 8,76 (d,  $J=8,2$  Hz, 1H, Ar);

$^{13}C$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  19,86, 46,29, 52,48, 58,35, 60,67, 69,03,  
116,96, 117,57, 123,65, 124,97, 128,97, 131,40, 132,30,  
134,15, 134,36, 134,94, 135,16, 135,89, 140,85, 11,42,  
153,09, 154,06, 173,09, 173,82;

25 Analyse for  $C_{24}H_{23}NO_6S$ :

Beregnet:	C 63,56	H 5,11	N 3,09
Funnet:	C 63,33	H 5,06	N 2,95.

**Eksempel 17****2-[1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-metylsulfonyletyl]-4-metoksy-isoindolin-1,3-dion**

2-[1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-metylsulfonyletyl]-4-  
 5 metoksy-isoindolin-1,3-dion ble fremstilt ved prosedyren  
 ifølge eksempel 8 fra 1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-metyl-  
 sulfonyletylamin (580 mg, 2,12 mmol) og 3-metoksyftalsyre-  
 anhydrid (380 mg, 2,13 mmol) i 15 ml eddiksyre. Produktet ble  
 oppnådd som et hvitt faststoff (620 mg, 67% utbytte) med  
 10 smeltepunkt 162,5-164,5°C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,45 (t, J=6,9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,85 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,78 (dd, J=4,7, 10,5 Hz, 1H, CHH), 3,84 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,99 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,09 (q, J=6,9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,54 (dd, J=10,3, 14,4 Hz, 1H, CHH), 5,87 (dd, J=4,6, 10,7 Hz, 1H, NCH), 6,80-6,83 (m, 1H, Ar), 7,10-7,18 (m, 3H, Ar), 7,38 (d, J=7,3 Hz, 1H, Ar), 7,63 (dd, J=7,5, 8,2 Hz, 1H, Ar);

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 14,57, 41,32, 48,52, 54,62, 55,82, 56,19, 64,38, 111,35, 112,52, 115,56, 116,75, 117,58, 120,40, 129,58, 133,59, 136,30, 148,41, 149,46, 156,74, 166,43,  
 20 167,35;

Analyse for C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>7</sub>S:

Beregnet:	C 58,19	H 5,35	N 3,23
Funnet:	C 58,05	H 5,35	N 3,24.

**Eksempel 18**

25 Tabletter, hver inneholdende 50 mg 1-okso-2-(2,6-diokso-3-metylpiperidin-3-yl)-4,5,6,7-tetrafluor-isoindolin, kan fremstilles på følgende måte:

Bestanddeler (for 1000 tabletter):

	2-[1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-metyl-	
	sulfonyletyl]isoindolin-1-on .....	50,0 g
	Laktose .....	50,7 g
5	Hvetestivelse .....	7,5 g
	Polyetylglykol 6000 .....	5,0 g
	Talkum .....	5,0 g
	Magnesiumstearat .....	1,8 g
	Demineralisert vann .....	q.s.

- 10 De faste bestanddeler ble først tvunget gjennom en sikt med maskevidde 0,6 mm. Den aktive bestanddel, laktose, talkum, magnesiumstearat og halvparten av stivelsen ble så blandet. Den andre halvpart av stivelsen suspenderes i 40 ml vann, og suspensjonen settes til en kokende oppløsning av polyetylen-
- 15 glykol i 100 ml vann. Den resulterende pasta settes til de pulverformige stoffer, og blandingen granuleres, hvis nødvendig under tilsetning av vann. Granulatet tørkes over natten ved 35°C, tvinges gjennom en sikt med maskevidde 1,2 mm og presses for å danne tabletter med ca. 6 mm diameter som er
- 20 konkave på begge sider.

**Eksempel 19**

Tabletter, hver inneholdende 100 mg 2-[1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-(N,N-dimetylaminosulfonyl)etyl]isoindolin-1-on, kan fremstilles på følgende måte:

25 Bestanddeler (for 1000 tabletter):

	2-[1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-	
	(N,N-dimetylamino-	
	sulfonyl)etyl]isoindolin-1-on .....	100,0 g
	Laktose .....	100,0 g

Hvetestivelse .....	47,5 g
Magnesiumstearat .....	3,0 g

De faste bestanddeler ble først siktet gjennom en sikt med maskevidde 0,6 mm. Den aktive bestanddel, laktose, magnesiumstearat og halvparten av stivelsen ble blandet. Den andre halvpart av stivelsen suspenderes i 40 ml vann, og denne suspensjonen settes til 100 ml kokende vann. Den resulterende pasta settes til de pulverformige stoffer, og blandingen granuleres, hvis nødvendig under tilsetning av vann. Granulatet tørkes over natten ved 35°C, tvinges gjennom en sikt med maskevidde 1,2 mm og presses til tabletter med diameter ca. 6 mm og som er konkave på begge sider.

#### Eksempel 20

Tabletter for tygging, hver inneholdende 75 mg 2-[1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-metylsulfonyletyl]isoindolin-1,3-dion, kan fremstilles på følgende måte:

#### Sammensetning (for 1000 tabletter):

2-[1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-metylsulfonyletyl]isoindolin-1,3-dion .....	75,0 g
Mannitol .....	230,0 g
Laktose .....	150,0 g
Talkum .....	21,0 g
Glycin .....	12,5 g
Stearinsyre .....	10,0 g
Sakkarin .....	1,5 g
5 % gelatinoppløsning .....	q.s.

Alle de faste bestanddeler føres først gjennom en sikt med maskevidde 0,25 mm. Mannitol og laktose blandes, granuleres

under tilsetning av gelatinoppløsningen og tvinges gjennom en sikt med maskevidde 2 mm, tørkes ved 50°C og tvinges så igjen gjennom en sikt med maskevidde 1,7 mm. 2-[1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-metylsulfonyletyl]isoindolin-1,3-dion, glycin og sakkarin blandes omhyggelig, hvoretter mannitol, laktosegranulatet, stearinsyre og talkum tilsettes, og det hele blandes grundig og presses til tabletter med diameter ca. 10 mm og som er konkave på begge sider, og som har et bruddspor på den øvre side.

#### 10 **Eksempel 21**

Tabletter, hver inneholdende 10 mg 2-(2,6-dioksoetyl-piperidin-3-yl)-4-aminofthalimid, kan fremstilles på følgende måte:

#### Sammensetning (for 1000 tabletter):

15	2-[1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-metylsulfonyletyl]-5-nitro-isoindolin-1,3-dion	10,0 g
	Laktose .....	328,5 g
	Maisstivelse .....	17,5 g
	Polyetylglykol 6000 .....	5,0 g
20	Talkum .....	25,0 g
	Magnesiumstearat .....	4,0 g
	Demineralisert vann .....	q.s.

De faste bestanddeler føres først gjennom en sikt med maskevidde 0,6 mm. Den aktive bestanddel, laktose, talkum, magnesiumstearat og halvparten av stivelsen blandes så grundig. Den andre halvpart av stivelsen suspenderes i 65 ml vann, og denne suspensjon settes til en kokende oppløsning av polyetylglykol i 260 ml vann. Den resulterende pasta settes til de pulverformige stoffer, og det hele blandes og granuleres,

hvis nødvendig under tilsetning av vann. Granulatet tørkes over natten ved 35°C, bringes gjennom en sikt med maskevidde 1,2 mm og presses til tabletter med ca. 10 mm diameter og som er konkave på begge sider og har et bruddspor på oversiden.

#### 5 **Eksempel 22**

Tørr-fylte gelatinkapsler, hver inneholdende 100 mg 2-[1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-metylsulfonyletyl]-4-amino-isoindolin-1,3-dion, kan fremstilles på følgende måte:

#### Sammensetning (for 1000 kapsler):

10	2-[1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-metyl-	
	sulfonyletyl]-4-amino-isoindolin-	
	1,3-dion .....	100,0 g
	Mikrokrystallinsk cellulose .....	30,0 g
	Natriumlaurylsulfat .....	2,0 g
15	Magnesiumstearat .....	8,0 g

Natriumlaurylsulfatet siktes inn i 2-[1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-metylsulfonyletyl]-4-amino-isoindolin-1,3-dion gjennom en sikt med maskevidde 0,2 mm, og de to komponenter blandes grundig i 10 minutter. Den mikrokrystallinsk cellulose tilsettes, så gjennom en sikt med maskevidde 0,9 mm, og det hele blandes så grundig i 10 minutter. Til slutt tilsettes magnesiumstearatet gjennom en sikt med maskevidde 0,8 mm og, etter blanding i ytterligere 3 minutter, bringes blandingen i porsjoner på 140 mg hver til langstrakte, gelatin-tørr-fylte kapsler av størrelse 0.

#### **Eksempel 23**

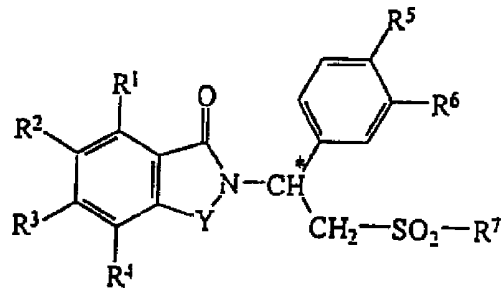
En 0,2 % injeksjons- eller infusjonsoppløsning kan fremstilles for eksempel på følgende måte:

	2-[1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-metyl-	
	sulfonyletyl]-4-amino-isoindolin-1,3-	
	dion.hydroklorid .....	5,0 g
	Natriumklorid .....	22,5 g
5	Fosfatbuffer pH 7,4 .....	300,0 g
	Demineralisert vann, til .....	2500,0 ml

2-[1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-metylsulfonyletyl]-4-amino-isoindolin-1,3-dioksoisoindolin som hydroklorid oppløses i 1000 ml vann og filtreres gjennom et mikrofilter. Bufferopp-  
10 løsningsen tilsettes, og det hele bringes til 2500 ml med vann. For å fremstille enhetsdoseformer blir porsjoner på 1,0 eller 2,5 ml innført i glassampuller (hver inneholdende respektivt 2,0 eller 5,0 mg aktiv bestanddel).

## P a t e n t k r a v

1. Sulfon, k a r a k t e r i s e r t v e d  
 (a) en forbindelse med formelen:



- 5 eller et syreaddisjons salt derav;  
 der:
- karbonatomet angitt \* utgjør et chiralitetssenter;
  - Y er C=O, eller CH<sub>2</sub>;
  - 10 - hver av R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> og R<sup>4</sup>, uavhengig av de andre, er hydrogen, C<sub>1-4</sub>alkyl, C<sub>1-4</sub>alkoksy, nitro, cyano eller -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>; eller hvilke som helst to av R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> og R<sup>4</sup> på nabokarbonatomet, sammen med den angitte fenylring, er naftyliden;
  - 15 - hver av R<sup>5</sup> og R<sup>6</sup> uavhengig av den andre, er C<sub>1-4</sub>alkoksy;
  - R<sup>7</sup> er C<sub>1-8</sub>alkyl eller NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>;
  - hver av R<sup>8</sup> og R<sup>9</sup> uavhengig av den andre er hydrogen eller C<sub>1-8</sub>alkyl, eller en av R<sup>8</sup> og R<sup>9</sup> er hydrogen og den andre er -COR<sup>10</sup>;
  - 20 - hver av R<sup>8</sup> og R<sup>9</sup> uavhengig av den andre er C<sub>1-8</sub>alkyl; og
  - R<sup>10</sup> er C<sub>1-8</sub>alkyl.

2. Sulfon ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t  
v e d at Y er C=O.
3. Sulfon ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t  
v e d at Y er CH<sub>2</sub>.
- 5 4. Sulfon ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t  
v e d at hver av R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> og R<sup>4</sup> uavhengig av de andre  
er hydrogen, metyl, etyl, metoksy, etoksy, nitro eller -  
NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, der hver av R<sup>8</sup> og R<sup>9</sup> uavhengig av den andre er hy-  
drogen eller metyl, eller en av R<sup>8'</sup> og R<sup>9'</sup> er hydrogen og  
10 den andre er -COCH<sub>3</sub>.
5. Sulfon ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t  
v e d at en av R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> og R<sup>4</sup> er NH<sub>2</sub> og de gjenværende  
av R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> og R<sup>4</sup> er hydrogen.
- 15 6. Sulfon ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t  
v e d at en av R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> og R<sup>4</sup> er -NHCOCH<sub>3</sub>, og de gjen-  
værende av R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> og R<sup>4</sup> er hydrogen.
7. Sulfon ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t  
v e d at en av R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> og R<sup>4</sup> er metyl, og de gjenvæ-  
rende av R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> og R<sup>4</sup> er hydrogen.
- 20 8. Sulfon ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t  
v e d at hver av R<sup>5</sup> og R<sup>6</sup> uavhengig av den andre er me-  
toksy, etoksy eller propoksy.
9. Sulfon ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t  
v e d at R<sup>5</sup> er metoksy og R<sup>6</sup> er etoksy.

10. Sulfon ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t  
v e d at  $R^7$  er metyl, etyl eller  $-NR^{8'}R^{9'}$ , der både  $R^{8'}$   
og  $R^{9'}$  er metyl.

11. Sulfon ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t  
v e d at  $R^7$  er metyl.

12. Sulfon ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t  
v e d at  $R^7$  er  $-N(CH_3)(CH_3)$ .

13. Sulfon ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t  
v e d at det er valgt blant

2-[1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-metylsulfonyletyl]-  
isoindolin-1-on,

2-[1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-(N,N-dimetylamino-  
sulfonyl)etyl]isoindolin-1-on,

2-[1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-metylsulfonyletyl]-  
isoindolin-1,3-dion,

2-[1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-metylsulfonyletyl]-5-  
nitro-isoindolin-1,3-dion,

2-[1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-metylsulfonyletyl]-4-  
nitro-isoindolin-1,3-dion,

2-[1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-metylsulfonyletyl]-5-  
amino-isoindolin-1,3-dion,

2-[1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-metylsulfonyletyl]-4-  
nitro-isoindolin-1,3-dion,

2-[1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-metylsulfonyletyl]-4-  
amino-isoindolin-1,3-dion,

2-[1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-metylsulfonyletyl]-4-  
metyl-isoindolin-1,3-dion,

2-[1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-metylsulfonyletyl]-5-  
metyl-isoindolin-1,3-dion,

2-[1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-metylsulfonyletyl]-4-

acetamido-isoindolin-1,3-dion,  
2-[1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-metylsulfonyletyl]-5-  
acetamido-isoindolin-1,3-dion,  
2-[1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-metylsulfonyletyl]-4-  
5 dimetylamino-isoindolin-1,3-dion,  
2-[1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-metylsulfonyletyl]-4-  
dimetylamino-isoindolin-1,3-dion,  
2-[1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-metylsulfonyletyl]-5-  
10 dimetylamino-isoindolin-1,3-dion,  
2-[1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-metylsulfonyletyl]-  
benzo[e]isoindolin-1,3-dion eller  
2-[1-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-2-metylsulfonyletyl]-4-  
metoksy-isoindolin-1,3-dion.

14. Anvendelse av en effektiv mengde av en forbindelse iføl-  
15 ge krav 1 for produksjon av et medikament for reduksjon  
av uønskede nivåer av TNF $\alpha$  hos pattedyr.
15. Anvendelse av en effektiv mengde av en forbindelse iføl-  
ge krav 1 for produksjon av et medikament for inhibering  
av PDE IV hos pattedyr.