

(19)

OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 282 147**

(51) Int. Cl.:

**A61K 31/4035** (2006.01)  
**C07D 209/46** (2006.01)  
**C07D 209/48** (2006.01)  
**C07D 403/04** (2006.01)  
**C07D 403/06** (2006.01)  
**A61P 11/06** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61P 35/02** (2006.01)  
**A61P 37/06** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **00977095 .9**(86) Fecha de presentación : **09.11.2000**(87) Número de publicación de la solicitud: **1228071**(87) Fecha de publicación de la solicitud: **07.08.2002**(54) Título: **Derivados de isoindolina farmacéuticamente activos.**(30) Prioridad: **12.11.1999 US 165168 P**  
**08.06.2000 US 590344**  
**08.11.2000 US 708199**(73) Titular/es: **CELGENE CORPORATION**  
**86 Morris Avenue**  
**Summit, New Jersey 07901, US**(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.10.2007**(72) Inventor/es: **Man, Hon-Wah y**  
**Muller, George**(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.10.2007**(74) Agente: **Isern Jara, Nuria**

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

Derivados de isoindolina farmacéuticamente activos.

5 La presente invención pertenece a los derivados isoindolina no polipeptídicos que disminuyen los niveles de Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) e inhiben las fosfo-diesterasas (PDE), en concreto la PDE 4 y la PDE 3, y al tratamiento de las enfermedades mediadas por las mismas. Los compuestos inhiben la angiogénesis y son útiles en el tratamiento del cáncer y de las enfermedades inflamatorias y autoinmunes. Por ejemplo, los compuestos que inhiben selectivamente la PDE 4 son útiles en el tratamiento de la inflamación y en la relajación eficaz del músculo liso de las vías aéreas con los mínimos efectos secundarios no deseados, p. ej. efectos cardiovasculares o antiplaquetarios. 10 La presente invención también se refiere a los métodos de tratamiento y las composiciones farmacéuticas que utilizan dichos compuestos.

## Antecedentes de la invención

15 El Factor de Necrosis Tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), es una citocina que se libera principalmente por fagocitos mononucleares en respuesta a numerosos inmunoestimuladores. Cuando se administra a animales o humanos, causa inflamación, fiebre, efectos cardiovasculares, hemorragia, coagulación y respuestas de fase aguda similares a aquellas observadas durante infecciones agudas o estados de shock. La producción en exceso o no regulada de TNF $\alpha$  se ha visto por tanto implicada en numerosos trastornos patológicos. Entre ellos se encuentran los siguientes: endotoxemia y síndrome del shock tóxico {Tracey *et al.*, *Nature* 330, 662-664 (1987) y Hinshaw *et al.*, *Circ. Shock* 30 279-292(1990)}; artritis 20 reumatoide, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria intestinal, caquexia {Dezube *et al.*, *Lancet* 335 (8690), 662 (1990)} y Síndrome de Distrés Respiratorio en Adultos (SDRA) donde se ha detectado una concentración de TNF $\alpha$  en exceso de 12 000 pg/ml en aspirados pulmonares de pacientes con SDRA {Millar *et al.*, *Lancet* 2 (8665), 712-25 714 (1989)}. La infusión sistémica de TNF $\alpha$  recombinante también dio como resultado cambios como los observados comúnmente en el SDRA {Ferrai-Baliviera *et al.*, *Arch. Surg.* 124(12), 1400-1405 (1989)}.

El TNF $\alpha$  parece estar implicado en las enfermedades de resorción ósea, como la artritis. Cuando se activan, los leucocitos producen resorción ósea y existen datos que indican la posible contribución del TNF $\alpha$  con dicha actividad {Bertolini *et al.*, *Nature* 319, 516-518 (1986) y Johnson *et al.*, *Endocrinology* 124(3), 1424-1427 (1989)}. También se ha demostrado que el TNF $\alpha$  estimula la resorción ósea e inhibe la formación del hueso *in vitro* e *in vivo* a través de la estimulación de la formación y activación de osteoclastos en combinación con la inhibición de la función osteoblástica. Aunque el TNF $\alpha$  puede estar implicado en muchas enfermedades de resorción ósea, incluyendo la artritis, un vínculo más convincente con la enfermedad es la asociación entre la producción de TNF $\alpha$  por tumores o tejidos del huésped 35 y la hipercalcemia asociada al cáncer {Calci. Tissue Int. (US) 46(Suppl), S3-10 (1990)}. En la reacción del injerto contra el huésped, se han asociado los niveles séricos elevados de TNF $\alpha$  con complicaciones importantes después de trasplantes alogénicos de médula ósea {Holler *et al.*, *Blood*, 75(4), 1011-1016 (1990)}.

La malaria cerebral es un síndrome neurológico hiperagudo letal asociado con niveles elevados de TNF $\alpha$  en sangre 40 y constituye la complicación más grave que se presenta en pacientes con malaria. Los niveles séricos de TNF $\alpha$  se correlacionaron directamente con la gravedad de la enfermedad y con el pronóstico en pacientes con episodios agudos de malaria {Grau *et al.*, *N. Engi. J. Med.* 320(24), 1586-1591 (1989)}.

La angiogénesis no regulada es patológica y mantiene la progresión de muchas enfermedades neoplásicas y no neoplásicas incluyendo el crecimiento de tumores sólidos y metástasis, la artritis, algunos tipos de alteraciones visuales 45 y la psoriasis. Véanse, p. ej. Moses *et al.*, 1991, *Biotech.* 9:630-634; Folkman *et al.*, 1995, *N. Engl. J. Med.*, 333:1757-1763; Auerbach *et al.*, 1985, *J. Microvasc. Res.* 29:401-411; Folkman, 1985, *Advances in Cancer Research*, eds. Klein y Weinhouse, Academic Press, New York, pp. 175-203; Patz, 1982, *Am. J. Ophthalmol.* 94:715-743; Folkman *et al.*, 1983, *Science* 221:719-725; y Folkman y Klagsbrun, 1987, *Science* 235:442-447. Además, el mantenimiento de la 50 avascularidad en la córnea, el cristalino y la malla trabecular es crucial para la visión, así como, para la fisiología celular.

Véanse, p. ej., las revisiones por Waltman *et al.*, 1978, *Am. J. Ophthal.* 85:704-710 y Gartner *et al.*, 1978, *Surv. Ophthal.* 22:291-312.

55 Por tanto, la angiogénesis se encuentra en diversas enfermedades, la metástasis tumoral y el crecimiento anormal de las células endoteliales. Los estados patológicos provocados por la angiogénesis no regulada se han agrupado bajo el nombre de enfermedades dependientes de angiogénesis o asociadas a angiogénesis. El control de los procesos de angiogénesis podría llevar a la mitigación de estos trastornos.

60 Se ha descubierto que los componentes de la angiogénesis relacionados con la proliferación, la migración y la invasión de células endoteliales vasculares se regulan en parte por factores de crecimiento polipeptídicos. Las células endoteliales expuestas a un medio que contiene los factores de crecimiento adecuados pueden ser inducidas a desencadenar alguna de las respuestas angiogénicas o todas. Entre los polipéptidos con crecimiento endotelial *in vitro* que promueven la actividad se encuentran los siguientes: factores de crecimiento de fibroblastos ácidos y básicos, factores 65 de crecimiento transformante  $\alpha$  y  $\beta$ , factores de crecimiento celular endotelial derivados de plaquetas, factor estimulador de colonias granulocíticas, interleucina-8, factor de crecimiento de hepatocitos, proliferina, factor de crecimiento endotelial vascular y factor de crecimiento placentario. Folkman *et al.*, 1995, *N. Engl. J. Med.*, 333:1757-1763.

Las influencias inhibidoras predominan en el balance natural que tiene lugar entre estimuladores endógenos e inhibidores de la angiogénesis. Rastinejad *et al.*, 1989, *Cell* 56:345-355. En aquellos casos en los que la neovascularización ocurre bajo condiciones fisiológicas normales, tales como la cicatrización de heridas, la regeneración de órganos, el desarrollo embrionario, y los procesos reproductivos femeninos, la angiogénesis está estrictamente regulada y espacialmente y temporalmente delimitada. Bajo condiciones de angiogénesis patológica como las que caracterizan al crecimiento de un tumor sólido, ese control regulador falla.

Se sabe que la angiogénesis inducida por macrófagos está mediada por el TNF $\alpha$ . Leibovich *et al.* (*Nature*, 329, 630-632 (1987)) demostró que el TNF $\alpha$  induce *in vivo* la formación de los capilares sanguíneos en la córnea de rata y el desarrollo de la membrana corioalantoidea del pollo a dosis muy bajas. Este hecho sugiere que el TNF $\alpha$  es un candidato para la inducción de la angiogénesis en la inflamación, la cicatrización de heridas y el crecimiento tumoral.

De manera independiente, la producción de TNF $\alpha$  se ha asociado con trastornos cancerosos, en concreto con tumores inducidos (Ching *et al.*, *Brit. J. Cancer*, (1955) 72, 339-343, y Koch, *Progress in Medicinal Chemistry*, 22, 166-242 (1985)). Tanto si está implicada o no con la producción de TNF $\alpha$ , la angiogénesis destaca en la formación de tumores sólidos y metástasis y los factores angiogénicos se han hallado asociados a varios tumores sólidos como los rhabdomiosarcomas, el retinoblastoma, el sarcoma de Ewing, el neuroblastoma y el osteosarcoma. Entre los tumores en los que la angiogénesis es importante se encuentran los tumores sólidos y los tumores benignos como el neuroma acústico, el neurofibroma, el tracoma y los granulomas piogénicos. Independientemente de su acción en la producción de TNF $\alpha$ , la prevención de la angiogénesis podría detener el crecimiento de estos tumores y el daño resultante al animal debido a la presencia del tumor. La angiogénesis se ha asociado con tumores de origen sanguíneo como las leucemias y varias enfermedades neoplásicas crónicas de la médula ósea. En tales trastornos, tiene lugar la proliferación incontrolada de leucocitos, normalmente acompañada de anemia, alteración de la coagulación sanguínea y agrandamiento de los nódulos linfáticos, del hígado y del bazo.

La angiogénesis también está implicada en las metástasis tumorales. Por ese motivo, la estimulación de la angiogénesis tiene lugar cuando existe vascularización del tumor que permite a las células tumorales alcanzar el torrente sanguíneo y circular por todo el cuerpo. Después de que las células tumorales han abandonado su localización primaria y se han asentado en la secundaria (el lugar de la metástasis) debe tener lugar la angiogénesis antes de que el nuevo tumor pueda crecer y expandirse.

Todos los tipos celulares del organismo pueden transformarse en células tumorales benignas o malignas. La localización más frecuente de tumores es el pulmón, seguido de la zona colorrectal, el pecho, la próstata, la vejiga, el páncreas y finalmente el ovario. Existen otros tipos de cáncer prevalentes como la leucemia, los cánceres del sistema nervioso central, incluyendo cáncer de cerebro, melanoma, linfoma, eritroleucemia, cáncer uterino y cáncer de cabeza y de cuello.

El TNF $\alpha$  también desempeña un papel importante en el área de las enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas. La deposición de partículas de sílice provoca silicosis, una enfermedad de insuficiencia respiratoria progresiva causada por una reacción fibrótica. El anticuerpo para el TNF $\alpha$  bloqueó completamente la fibrosis pulmonar inducida por sílice en ratones (Pignet *et al.*, *Nature*, 344:245-247 (1990)). Se ha demostrado una producción elevada de TNF $\alpha$  (en suero y en macrófagos aislados) en modelos animales de fibrosis inducida por sílice y asbesto (Bissonnette *et al.*, *Inflammation* 13(3), 329-339 (1989)). También se ha observado que los macrófagos alveolares de los pacientes con sarcoidosis pulmonar liberan espontáneamente cantidades masivas de TNF $\alpha$  en comparación con macrófagos de donantes normales (Baughman *et al.*, *J. Lab. Clin. Med.* 115(1), 36-42(1990)).

El TNF $\alpha$  también está implicado en la respuesta inflamatoria que sigue a la reperfusión conocida como lesión de reperfusión, y es una de las causas principales de lesión de tejidos tras la pérdida del flujo sanguíneo (Vedder *et al.*, *PNAS* 87, 2643-2646 (1990)). El TNF $\alpha$  también altera las propiedades de las células endoteliales y tiene varias actividades procoagulantes, como producir un incremento en la actividad procoagulante del factor tisular, la supresión de la vía anticoagulante de la proteína C, así como, la regulación negativa de la expresión de trombomodulina (Sherry *et al.*, *J. Cell Biol.* 107, 1269-1277 (1988)). El TNF $\alpha$  tiene actividades proinflamatorias que, juntamente con su producción temprana (durante el estadio inicial de un proceso inflamatorio), hacen que sea un posible mediador en la lesión de tejidos en varias alteraciones importantes como el infarto de miocardio, el ictus y el shock circulatorio, junto con otras alteraciones. Puede ser de importancia específica la expresión inducida por TNF $\alpha$  de moléculas de adhesión, tales como moléculas de adhesión intercelular (ICAM) o moléculas de adhesión de leucocitos endoteliales (ELAM) en las células endoteliales (Munro *et al.*, *Am. J Path.* 135(I), 121-132 (1989)).

Se ha demostrado que el bloqueo de TNF $\alpha$  con anticuerpos monoclonales anti-TNF $\alpha$  es beneficioso en la artritis reumatoide (Elliot *et al.*, *Int. J. Pharmac.* 1995 17(2), 141-145) y en la enfermedad de Crohn (von Dullemen *et al.*, *Gastroenterology*, 1995 109(I), 129-135).

Además, actualmente se sabe que el TNF $\alpha$  es un potente activador de la replicación de retrovirus incluyendo la activación de VIH-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. Hum. Retrovirus*, 191-197 (1992)). El SIDA es el resultado de la infección de los linfocitos T por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Se han identificado al menos tres tipos o variedades de VIH: VIH-1, VIH-2 y VIH-3. Como consecuencia de la infección por VIH, la inmunidad mediada por linfocitos T está afectada y los individuos

infectados manifiestan infecciones oportunistas graves y neoplasias inusuales. La entrada del VIH en los linfocitos T requiere la activación de los linfocitos T. Otros virus, como el VIH-1 o VIH-2 infectan los linfocitos T después de la activación celular. La expresión y la replicación de proteínas de esos virus están mediadas o se mantienen por dicha activación de los linfocitos T. Una vez que el linfocito T activado se infecta con el VIH, debe continuar manteniéndose 5 en un estado activado para permitir la expresión génica y la replicación del VIH. Las citocinas, específicamente el TNF $\alpha$ , están implicadas en la expresión de proteínas de VIH mediada por linfocitos T activados y en la replicación de virus mediante su papel en el mantenimiento de la activación de los linfocitos T. Por lo tanto, la interferencia con la actividad de citocinas como la prevención o inhibición de la producción de citocinas, particularmente el TNF $\alpha$ , en un 10 individuo infectado por VIH ayuda a limitar el mantenimiento de los linfocitos T causado por la infección por VIH.

10 También se ha demostrado la implicación de los monocitos, los macrófagos y otras células relacionadas, como las células de kupffer y las células gliales, en el mantenimiento de la infección por VIH. Como los linfocitos T, estas células constituyen dianas para la replicación viral y el nivel de replicación viral es dependiente de su estado de activación. {Rosenberg *et al.*, *The Immunopathogenesis of HIV Infection*, Advances in Immunology, 57 (1989)}. Se ha 15 demostrado que las citocinas, como el TNF $\alpha$ , activan la replicación del VIH en los monocitos y los macrófagos {Poli *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 87, 782-784 (1990)}; por tanto, la prevención o inhibición de la producción o actividad de citocina ayuda a limitar la progresión del VIH en los linfocitos T. Estudios adicionales han identificado el TNF $\alpha$  como 20 un factor común en la activación del VIH *in vitro* y han aportado un claro mecanismo de acción mediante una proteína reguladora nuclear hallada en el citoplasma de las células (Osborn, *et al.*, *PNAS* 86 2336-2340). Esta evidencia sugiere que una reducción de la síntesis de TNF $\alpha$  podría tener un efecto antiviral en las infecciones por VIH, mediante la reducción de la transcripción y por tanto la producción de virus.

En el SIDA, la replicación viral del VIH latente en linfocitos T y líneas de macrófagos puede ser inducida por TNF $\alpha$  {Folks *et al.*, *PNAS* 86, 2365-2368 (1989)}. Un mecanismo molecular que explicaría la actividad inductora 25 del virus podría estar relacionado con la capacidad del TNF $\alpha$  para activar una proteína reguladora de genes (NF $\kappa$ B) hallada en el citoplasma de las células, que promueve la replicación del VIH a través de la unión a una secuencia génica reguladora viral (LTR) {Osborn *et al.*, *PNAS* 86, 2336-2340 (1989)}. El papel del TNF $\alpha$  en la caquexia asociada al 30 SIDA se explicaría por unos niveles séricos elevados de TNF $\alpha$  y una producción espontánea elevada de TNF $\alpha$  por parte de los monocitos de sangre periférica de los pacientes {Wright *et al.*, *J. Immunol.* 141(I), 99-104 (1988)}. También se ha demostrado la implicación del TNF $\alpha$  en diversos papeles de otras infecciones virales, como el citomegalovirus (CMV), el virus influenza, y la familia de virus herpes por razones similares a las mencionadas.

El factor nuclear  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B) es un activador transcripcional pleyotrópico {Lenardo, *et al.*, *Cell* 1989, 58, 227-29}. Se ha demostrado la implicación del NF $\kappa$ B en una variedad de enfermedades y estados inflamatorios como un 35 factor transcripcional y se cree que regula los niveles de citocinas incluyendo el TNF $\alpha$  entre otras y también que es un activador de la transcripción de VIH {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 Immune Deficiency Syndrome* 1993, 6, 778-786; Suzuki *et al.*, *Biochem. And Biophys. Res. Comm.* 1993, 193, 277-83; Suzuki *et al.*, *Biochem Mol. 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, 87, 9943-47}. Por tanto, la 40 inhibición de la unión de NF $\kappa$ B puede regular la transcripción del/los gen/es de citocina/s y a través de esta modulación y otros mecanismos ser útil en la inhibición de multitud de estados patológicos. Los compuestos descritos aquí pueden inhibir la acción de NF $\kappa$ B en el núcleo y, por tanto, son útiles en el tratamiento de una serie de patologías incluyendo, entre otras, las siguientes: artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, otros trastornos artríticos, cáncer, 45 shock séptico, sepsis, shock endotóxico, enfermedad de injerto contra huésped, degeneración, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, eritema nodoso en lepra, VIH, SIDA, e infecciones oportunistas en pacientes con SIDA. Los niveles de TNF $\alpha$  y NF $\kappa$ B están influenciados por un ciclo recíproco de retroalimentación. Como se ha comentado anteriormente, los compuestos de la presente 50 invención afectan los niveles de TNF $\alpha$  y NF $\kappa$ B.

Muchas funciones celulares están reguladas por cambios en las concentraciones de adenosina 3',5'-monofosfato cíclico (AMPc). Dichas funciones celulares pueden contribuir a trastornos o patologías inflamatorias incluyendo el 55 asma, la inflamación y otros trastornos (Lowe y Cheng, *Drugs of the Future* 17(9), 799-807, 1992). Se ha mostrado que la elevación del AMPc en leucocitos inflamatorios inhibe su activación y la posterior liberación de mediadores de la inflamación, incluyendo TNF $\alpha$  y NF $\kappa$ B. Concentraciones elevadas de AMPc también conllevan la relajación del músculo liso de las vías aéreas.

El mecanismo celular primario que provoca la inactivación del AMPc es su degradación por una familia de isoenzimas denominadas fosfodiesterasas (PDE) de nucleótidos cílicos (Beavo y Reitsnyder, *Trends in Pharm.*, 11, 150-155, 1990). Se conocen siete miembros de esta familia de PDE. Se sabe, por ejemplo, que la inhibición de la PDE tipo IV es particularmente efectiva tanto en la inhibición de la liberación de mediadores de la inflamación como en la relajación del músculo liso de las vías aéreas (Vergheese, *et al.*, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 272(3), 1313-1320, 1995). Por ese motivo, los compuestos que inhiben específicamente la PDE IV mostrarán los niveles deseados de inhibición de la inflamación y de relajación del músculo liso de las vías aéreas con los mínimos efectos secundarios no deseados, como efectos cardiovasculares o antiplaquetarios. Los inhibidores de PDE IV utilizados normalmente carecen de la acción selectiva a dosis terapéuticas aceptables. Los compuestos de la presente invención son útiles en la inhibición de fosfodiesterasas, en concreto de las PDE III y PDE IV, y en el tratamiento de estados patológicos mediados por las mismas.

La disminución de los niveles de  $\text{TNF}\alpha$ , el aumento de niveles de AMPc y la inhibición de la PDE IV constituyen estrategias terapéuticas valiosas para el tratamiento de muchas enfermedades inflamatorias, infecciosas, inmunitarias o cancerosas. Estas incluyen pero no se restringen a shock séptico, sepsis, shock endotóxico, shock hemodinámico y síndrome séptico, lesión por reperfusión postisquémica, malaria, infección micobacteriana, meningitis, psoriasis, 5 insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad fibrótica, caquexia, rechazo de injertos, cáncer, enfermedades autoinmunes, infecciones oportunistas en pacientes con SIDA, artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, otros trastornos artíticos, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, eritema nodoso en lepra, daños por radiación, y lesión hiperóxica alveolar.

10 **Descripción detallada**

La presente invención pertenece a compuestos de Fórmula I en la que el átomo de carbono designado por \* constituye un centro de quiralidad.

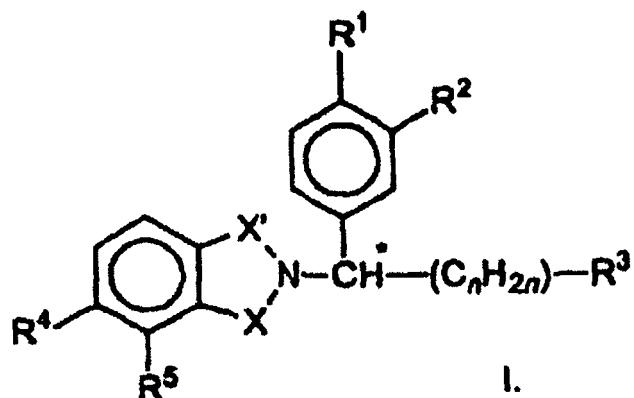
15

20

25

30

35



En la fórmula I, cada  $R^1$  y  $R^2$ , independientemente el uno del otro, es un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo ciano, un cicloalcoxi de 3 a 18 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 18 átomos de carbono o un cicloalquilmetoxi en el que cicloalquilo consta de 3 a 18 átomos de carbono, uno de los X y  $X'$  es  $=\text{C}=\text{O}$  y el otro X o  $X'$  es  $=\text{C}=\text{O}$  o  $=\text{CH}_2$ .

n tiene un valor de 1, 2, o 3;

$R^3$  es  $-\text{SO}_2\text{Y}$ ,  $-\text{COZ}$ ,  $-\text{CN}$  o un hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono en el que

40

Y es un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un fenilo o un bencilo,

Z es  $-\text{NR}^6\text{R}^7$ , un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un fenilo o un bencilo,

45

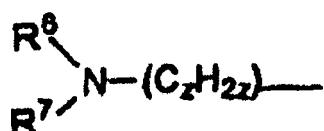
$R^6$  es hidrógeno, un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un cicloalquilo de 3 a 18 átomos de carbono; un fenilo, un bencilo o un alcanoilo de 2 a 5 átomos de carbono, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido por un halo, un amino o un alquilamino de 1 a 4 átomos de carbono, y

$R^7$  es un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

50

Alternativamente, cuando se toman de manera independiente uno del otro, uno de los  $R^4$  y  $R^5$  es hidrógeno y el otro  $R^4$  o  $R^5$  es imidazolilo, pirrolilo, oxidiazolilo, triazolilo, o

55



60 en el que

z es 0 o 1,

65

$R^6$ , cuando se toma de manera independiente de  $R^7$ , es un cicloalcanoilo de 2 a 6 átomos de carbono, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido por un halo, un amino, un monoalquilamino o un dialquilamino en el que cada grupo contiene de 1 a 4 átomos de carbono;

## ES 2 282 147 T3

$R^7$  es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o metilsulfonilo, o alcoxialquilcarbonilo de 2 a 5 átomos de carbono.

5 Cuando se toman conjuntamente,  $R^6$  y  $R^7$  pueden ser  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}$ , ya que  $z$  es 1, o un alquilideno de 1 o 2 átomos de carbono sustituidos por amino, alquilamino, o dialquilamino en los que cada grupo alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

10 La presente invención también pertenece a sales de adición ácida de estos derivados de isoindolina que son susceptibles de protonación. Dichas sales incluyen a aquellos derivados de ácidos orgánicos e inorgánicos como de los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, metansulfónico, acético, tartárico, láctico, succínico, cítrico, málico, maleico, sóblico, aconítico, salicílico, ftálico, embónico, enántico y similares, entre otros.

15 Los compuestos preferiblemente se administran en forma de isómero puro quiral, (S) o (R), pero también se pueden administrar como una mezcla del (S)-isómero y del (R)-isómero.

15 Los compuestos se pueden preparar mediante numerosos métodos. Con frecuencia es ventajoso utilizar grupos protegidos incluyendo, entre otros, grupos funcionales que se conviertan en el grupo deseado. Por ejemplo, las reacciones descritas aquí pueden realizarse con intermediarios en los que  $R^4$ ,  $R^5$  o ambos son grupos nitrógeno que entonces se reducirán catalíticamente (hidrogenados) a una amina o diamina, según sea el caso. De manera similar, se puede emplear un intermediario en el que  $R^4$ ,  $R^5$  o ambos son un grupo ciano y el compuesto final puede reducirse para obtener el correspondiente compuesto aminometil. Asimismo, el carbonilo localizado en  $R^3$  puede procesarse en forma de alcohol secundario que posteriormente se oxidará al compuesto carbonilo, utilizando por ejemplo clorocromato de piridinio.

25 Los grupos protectores utilizados aquí indican grupos que generalmente no se encuentran en los compuestos terapéuticos finales pero que se introducen de manera intencionada en alguna etapa de la síntesis para proteger grupos que de otra manera podrían alterarse en el transcurso de las manipulaciones químicas. Dichos grupos protectores se eliminan o convierten en el grupo deseado en una etapa posterior de la síntesis y los compuestos que contienen dichos grupos protectores por tanto son de importancia en primer lugar como intermediarios químicos (a pesar de que algunos derivados también muestran actividad biológica). Por consiguiente la estructura concreta del grupo protector no es crucial. Se han descrito numerosas reacciones para la formación y eliminación de dichos grupos protectores en varios trabajos estándar como, por ejemplo, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York, 1973; Greene, Th. W. "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, Nueva York, 1981; "The Peptides", Vol. I, Schröder y Lubke, Academic Press, Londres y Nueva York, 1965; "Methoden der organischen Chemie", Houben-Weyl, 4<sup>a</sup> Edición, Vol. 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

30 Por tanto, un grupo amino se puede proteger en forma de amida utilizando un grupo acilo que se puede eliminar selectivamente bajo condiciones poco severas, especialmente el formilo, un grupo alcanoilo de cadena corta que está ramificado en la posición 1 o  $\alpha$  por un grupo carbonilo, en concreto un alcanoilo terciario como pivaloilo o un grupo alcanoilo de cadena corta que está sustituido en la posición  $\alpha$  por un grupo carbonilo, como por ejemplo trifluoroacetilo.

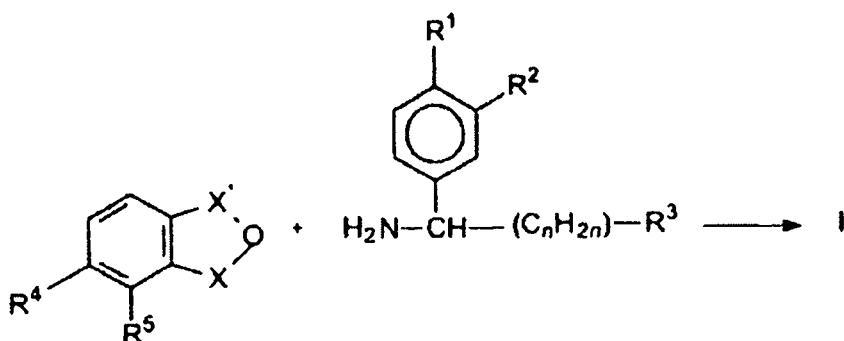
35 Si un grupo carboxi requiere protección, puede convertirse en un éster que se elimine selectivamente bajo condiciones suficientemente poco severas para no alterar la estructura deseada de la molécula, especialmente un éster de alquilo de cadena corta de 1 a 12 átomos de carbono como metilo o etilo y en concreto uno que se ramifique en la posición 1 o  $\alpha$  como t-butilo; y como éster de alquilo de cadena corta sustituido en la posición 1 o 2 con (i) un alcoxi de cadena corta, como por ejemplo, metoximetilo, 1-metoxietilo y etoximetilo; (ii) un alquilitio de cadena corta, como por ejemplo metiltiometil y 1-ethyltioetil; (iii) un halógeno, como 2,2,2-tricloroetilo, 2-bromoetilo, y 2-yodoetoxicarbonilo; (iv) uno o dos grupos fenilo cada uno de los cuales puede estar sin sustituir o mono-, di-, tri-sustituido con, por ejemplo, alquilos de cadena corta como t-butilo; alcoxi de cadena corta como metoxi, hidroxi, halo como cloro; y nitrógeno, como por ejemplo, bencilo, 4-nitrobencilo, difenilmetilo, di-(4-metoxifenil)-metilo; o (v) un aroilo, como fenacilo. Un grupo carboxi también se puede proteger en la forma de un grupo sililo orgánico como trimetilsililoetilo o alquilsililo de triple cadena corta, como por ejemplo tri-metilsiloxicarbonilo.

40 55 Muchos, pero no todos, los compuestos descritos aquí provienen de compuestos en los que  $R^4$ ,  $R^5$  o ambos son amino o grupos amino protegidos. Entonces el grupo amino se procesará más tal como se describirá posteriormente. También se puede emplear un material de inicio en el que  $R^4$  y/o  $R^5$  es una amida; p. ej., ácido 4-acetamidoftálico o 2-cloroacetamida. Se puede permitir que el producto de la última reacción entonces reaccione con azida sódica seguido de trifenilfosfina para obtener una acetamida 2-amino-N-sustituida.

60 65 En una realización, se permite que un anhídrido o lactona reaccione con una bencilamina  $\alpha,3,4$ -trisustituida.

5

10

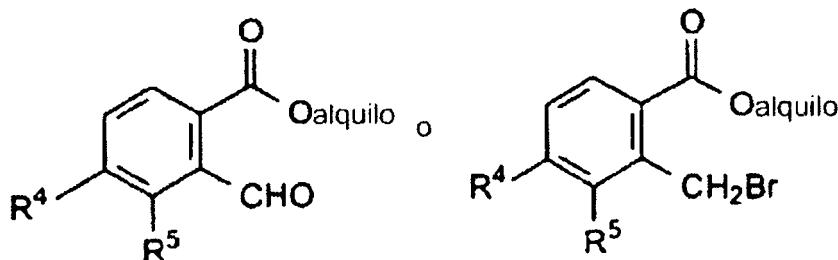


15 En la reacción anterior, al menos uno de los X y X' es =C=O. También se puede emplear el diácido, p. ej., un ácido ftálico R<sup>4</sup>-R<sup>5</sup> disustituido, y eliminar el agua que se forma. También se pueden emplear derivados activados de los mismos.

20 Los compuestos en los que X es =CH<sub>2</sub> se pueden preparar a partir de la misma bencilamina trisustituida y un derivado formilo o benzoato de bromometilo:

25

30



35 Análogamente, se puede hacer reaccionar un R<sup>4</sup>-R<sup>5</sup> benceno orto dialdehido con la anterior bencilamina  $\alpha$ ,3,4-trisustituida en la forma de la sal cloruro amónico.

40 Las posteriores reacciones también se pueden realizar con compuestos en los que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> formen un anillo heterocíclico. Por ejemplo, al utilizar furano[3,4-h]quino-lina-1,3-diona en lugar de anhídrido de ácido ftálico, se obtiene la correspondiente pirrolino[3,4-h]quinolina-1,3-diona 2-sustituida.

45

45 Cuando en la fórmula I R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son ambos amino, el compuesto se puede hacer reaccionar posteriormente. Por ejemplo, al utilizar dimetilformamida dimetil acetal se obtiene un pirrolino[3,4-e]benzimidazol; p. ej., R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> conjuntamente son -N=CH-NH-. El correspondiente hidropirrolino[3,4-e]bencimidazol se puede obtener a partir de la diamina y trifosgeno mientras que si se emplea diamina y gioxal, el producto es la correspondiente 3-pirrolino[3,4-f]quinoxalina.

50 En el caso de que sólo uno de los R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> de la fórmula I sean amina, la misma se puede hacer reaccionar con un haluro o anhídrido ácido para obtener la amida correspondiente. La misma reacción se puede realizar utilizando cloroformo para obtener el derivado metoxicarboxamida.

55

55 Si la amida se forma a partir de la amina y el cloruro de cloroacetilo, p. ej., produciendo un derivado cloroacetamida, esto puede ir seguido del tratamiento con amoníaco o una amina primaria o secundaria para obtener la correspondiente aminoacetamida; p. ej., el tratamiento con dimetilamina produce la correspondiente dimetilaminoacetamida. Un compuesto con R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> o ambos como amino también pueden someterse a formilación reductiva para formar el correspondiente compuesto N,N-dimetilamino.

Un compuesto en el cual R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> o ambos son amino también se pueden hacer reaccionar con dimetilformamida dimetil acetal para obtener el correspondiente compuesto 1-aza-2-dimetilamino)vinilo.

60

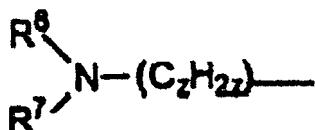
60 Los compuestos en los que uno de los R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es un grupo heterocíclico se pueden preparar de numerosas maneras. Un ácido isoindolina 4- o 5-carboxílico se puede hacer reaccionar con carbonildiimidazol seguido de hidrazida acética para obtener la correspondiente 4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)isoindolina o 5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)isoindolina. Alternativamente, se permite que una mono amina y el 2,5-dimetoxitetrahidrofurano reaccionen para obtener 4- o 5-pirrolilisoindolina. De manera similar, se hace reaccionar 4-aminometilo o 5-aminometilo (preparado como se describe anteriormente) y dimetoxitetrahidrofurano para obtener el correspondiente compuesto pirrolilmetilo.

65 Un primer subgrupo preferido son aquellos compuestos de fórmula I en los que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> conjuntamente son -NH-CH<sub>2</sub>-R<sup>8</sup>- , -NH-CO-R<sup>8</sup>- o -N=CH-R<sup>8</sup>- en los que R<sup>8</sup>- es -CH<sub>2</sub>- , -O- , -NH- , -CH=CH- , -CH=N- , o -N=CH- . Se apreciará

que cada una de las cadenas que no es simétrica se disponga en una de las dos orientaciones, cada una de las cuales esté dentro del ámbito de esta invención.

Un segundo subgrupo preferido son aquellos compuestos de fórmula I en los que uno de los R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es hidrógeno y el otro de los R<sup>4</sup> o R<sup>5</sup> es imidazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo, o triazolilo.

Un tercer subgrupo preferido son aquellos compuestos de fórmula I en los que uno de los R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es:



15 en el que

z es 0 o 1;

20 R<sup>6</sup>, cuando se toma independientemente de R<sup>7</sup>, es un cicloalcanoilo de 2 a 6 átomos de carbono cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con un halo, un amino, un monoalquilamino o un dialquilamino en el que cada grupo alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono;

R<sup>7</sup> es hidrógeno, un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o metilsulfonilo; y

25 R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> tomados conjuntamente son -CH=CH-CH=CH- o bien -CH=CH-N=CH- ya que z es 1, un alquilideno de 1 o 2 átomos de carbono sustituidos por un amino, un alquilamino, o dialquilamino en el que cada grupo alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

30 Subgrupos adicionales preferidos para todos los anteriores son compuestos en los que cada uno de los R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, independientemente uno del otro, es metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *i*-propoxi, ciclopentoxi, ciclohexoxi, cicloheptoxi, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, o ciclopropilmetoxi.

35 Los compuestos poseen un centro de quiralidad y por eso pueden existir como isómeros ópticos. Están dentro del ámbito de la presente invención, los isómeros (R) y (S) quiralmente puros, así como las mezclas (incluyendo las mezclas racémicas aunque sin limitarse a ellas) de estos isómeros, así como diastereómeros cuando hay dos centros quirales. Las mezclas se pueden utilizar como tales o se pueden separar mecánicamente en sus isómeros individuales mediante cromatografía utilizando un absorbente quiral. De manera alternativa, los isómeros individuales se pueden preparar en la forma quiral o separarse químicamente de una mezcla mediante la formación de sales con un ácido quiral, o tener como enantiómeros individuales ácido 10-canforsulfónico, ácido canfórico, ácido bromocanfórico, 40 ácido metoxiacético, ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido málico, ácido pirrolidona-5-carboxílico y similares, y entonces liberando una o ambas bases redissueltas, opcionalmente repitiendo el proceso, de manera que se obtenga una o ambas considerablemente separadas una de la otra, p. ej. en una forma que tenga una pureza óptica de > 95%.

45 La inhibición de la PDE III, la PDE IV, el TNF<sub>α</sub> y el NF<sub>κ</sub>B por parte de estos compuestos puede ensayarse convenientemente utilizando métodos conocidos en el ámbito, p. ej., ensayos inmunoenzimáticos, radioinmunoensayos, inmunoelectroforesis, marcaje de afinidad, etc., de los cuales los siguientes son típicos.

50 Las células mononucleares de sangre periférica (CMSP) de donantes normales se obtienen mediante centrifugación en gradiente de densidad Ficoll-Hyqaque. Las células se cultivan en RPMI suplementado con 10% AB + suero, L-glutamina 2 mM, penicilina 100 U/ml y estreptomicina 100 mg/ml.

55 Los compuestos en análisis se disuelven en dimetil-sulfóxido (Sigma Chemical) y se hacen posteriores diluciones en RPMI suplementado. La concentración final de dimetilsulfóxido en presencia o ausencia de medicamento en las suspensiones de CMSP es de 0,25% en peso. Los compuestos en análisis se ensayan con un banco de diluciones semilogarítmico empezando en 50 mg/ml. Los compuestos en análisis se añaden a las CMSP (10<sup>6</sup> células/ml) en placas de 96 pocillos una hora antes de la adición de LPS.

60 Se estimulan las CMSP (10<sup>6</sup> células/ml) en presencia o ausencia de compuesto de análisis mediante el tratamiento con LPS 1 mg/ml de *Salmonella minnesota* R595 (List Biological Labs, Campbell, CA). Las células se incuban entonces a 37°C durante 18-20 horas. Los sobrenadantes se recogen y se analiza inmediatamente su contenido de TNF<sub>α</sub> o se mantienen congelados a -70°C (durante un máximo de 4 días) hasta que se analizan.

65 La concentración de TNF<sub>α</sub> en el sobrenadante se determina mediante equipos ELISA de TNF<sub>α</sub> humano (ENDOGEN, Boston, MA) de acuerdo con las indicaciones del fabricante.

La fosfodiesterasa se puede determinar en modelos convencionales, por ejemplo, mediante el método de Hill y Mitchell. Se dejan crecer las células U937 de la línea celular promonocítica humana hasta 1x10<sup>6</sup> células/ml y se recogen

## ES 2 282 147 T3

por centrifugación. Un sedimento celular de  $1 \times 10^9$  células se lava en solución salina amortiguadora de fosfatos y entonces se congela a -70°C para la posterior purificación o se lisan inmediatamente en tampón de homogeneización frío (Tris-HCl 20 mM, pH 7,1, 2-mercaptoetanol 3 mM, cloruro de magnesio 1 mM, de ácido etilenglicol-*bis*-(aminoetil éter)-N,N,N',N'-tetracético [EGTA] 0,1 mM, fluoruro de fenilmetilsulfonilo [PMSF] 1  $\mu$ M, y leupeptina 1  $\mu$ g/ml). Las 5 células se homogeneizan con 20 sacudidas en un homogeneizador Dounce y el sobrenadante que contiene la fracción citosólica se obtiene por centrifugación. Entonces se carga el sobrenadante en una columna Sephadryl S-200 equilibrada con tampón de homogeneización. La fosfodiesterasa se diluye en tampón de homogeneización a una proporción de aproximadamente 0,5 ml/min y las fracciones se ensayan para la actividad de fosfodiesterasa -/+ para rolipram. Las fracciones que contienen actividad fosfodiesterasa (sensibles a rolipram) se reúnen y forman alícuotas para su 10 posterior utilización.

El ensayo de fosfodiesterasa se lleva a cabo en un volumen total de 100  $\mu$ l con concentraciones variadas de los compuestos en análisis, Tris-HCl 50 mM, pH 7,5, cloruro de magnesio 5 mM y AMPc 1  $\mu$ M del cual el 1% era  $^3$ H AMPc. Se dejan reaccionar durante 30 minutos a 30°C y se para la reacción mediante ebullición durante 2 minutos. La 15 cantidad de extracto que contiene fosfodiesterasa IV utilizada para estos experimentos se predetermina para que las reacciones queden dentro del rango lineal y consuman menos del 15% del sustrato total. Después de parar la reacción, las muestras se refrigeran a 4°C y entonces se tratan con 10  $\mu$ g/ml de veneno de serpiente durante 15 minutos a 30°C. A continuación, el sustrato no utilizado se elimina mediante adición de 200  $\mu$ l de una resina intercambiadora de iones de 20 amonio cuaternario (AG1-X8, BioRad) durante 15 minutos. Las muestras entonces se centrifugan a 3000 rpm durante 5 minutos y se toman 50  $\mu$ l de fase acuosa para el recuento. Cada punto de datos se realiza por duplicado y la actividad se expresa como porcentaje respecto al control. Entonces, se determina la  $CI_{50}$  del compuesto a partir de las curvas de dosis-respuesta de un mínimo de tres experimentos independientes.

Los compuestos se pueden utilizar, bajo la supervisión de personal cualificado, para inhibir los efectos no deseados 25 del TNF $\alpha$ , el NF $\kappa$ B y la fosfodiesterasa. Los compuestos se pueden administrar por vía oral, rectal o parenteral, solos o en combinación con otros agentes terapéuticos incluyendo antibióticos, esteroides, etc., a un mamífero que necesite el tratamiento. Las formas de dosificación oral incluyen comprimidos, cápsulas, grageas y formas farmacéuticas comprimidas con forma similar. Las soluciones salinas isotónicas que contienen de 20 a 100 miligramos/mililitro se 30 pueden utilizar para la administración parenteral como las vías de administración intramuscular, intratecal, intravenosa e intraarterial. La administración rectal puede efectuarse a través del uso de supositorios formulados con los vehículos convencionales como manteca de cacao.

Los regímenes de dosificación se deben titular en función de la indicación, la edad, el peso y la condición física 35 general del paciente y la respuesta deseada pero generalmente las dosis estarán aproximadamente entre 1 y 1000 miligramos/día en función de la necesidad en administración diaria única o múltiple. En general, un régimen de tratamiento inicial se puede copiar de aquel que se conozca su efectividad en la relación con la interferencia de la actividad del TNF $\alpha$  para otras enfermedades mediadas por TNF $\alpha$  mediante los compuestos de la presente invención. Los individuos tratados se harán revisiones periódicas para el control de los niveles de linfocitos T y las proporciones 40 T4/T8, para mediciones de viremia como los niveles de transcriptasa inversa o de proteínas virales, para controlar la progresión de los problemas asociados a enfermedades mediadas por citocinas como la caquexia y la degeneración muscular. Si no se observa ningún efecto después del régimen de tratamiento normal, entonces la cantidad de agente administrado que interfiere con la actividad de citocina se puede aumentar, p. ej., un cincuenta por ciento por semana.

Los compuestos de la presente invención también se pueden utilizar por vía tópica en el tratamiento o la profilaxis 45 de enfermedades tópicas mediados o exacerbados por la producción excesiva de TNF $\alpha$ . Por ejemplo, infecciones virales, como aquellas causadas por los virus herpes y las conjuntivitis virales, psoriasis, otras alteraciones y enfermedades de la piel, etc.

Los compuestos también se pueden utilizar en la preparación de un medicamento para el tratamiento veterinario 50 de mamíferos diferentes de humanos que necesiten prevenir o inhibir la producción de TNF $\alpha$ . Las enfermedades mediadas por TNF $\alpha$  en animales que necesitan tratamiento terapéutico o profiláctico incluyen enfermedades como las mencionadas anteriormente, pero, en particular las infecciones virales. Los ejemplos incluyen el virus de la inmunodeficiencia en felinos, el virus de la anemia infecciosa equina, el virus de la artritis caprina, el virus visna y el virus maedi, así como otros lentivirus.

55 La invención por tanto incluye la utilización del isómero (R) o (S) de un compuesto quiral considerablemente puro de fórmula I o una mezcla de estos isómeros en la preparación de un medicamento para inhibir la PDE IV, reducir o inhibir niveles no deseados de TNF $\alpha$ , reducir o inhibir niveles no deseados de metaloproteinasas de la matriz, tratar la angiogénesis no deseada, el cáncer, la enfermedad inflamatoria, la enfermedad autoinmune, la artritis, 60 la artritis reumatoide, la enfermedad inflamatoria intestinal, la enfermedad de Crohn, las úlceras aftosas, la caquexia, la enfermedad de injerto contra el huésped, el asma, el síndrome de distrés respiratorio adulto y el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida, por administración a un mamífero. Estos métodos se pueden solapar, aunque también pueden diferir en términos de método de administración, nivel de dosis, régimen de dosificación (como dosis única o múltiples) y agentes terapéuticos administrados simultáneamente.

65 La invención también incluye composiciones farmacéuticas en las que (i) una cantidad del isómero (R) o (S) de un compuesto quiral considerablemente puro de fórmula I o una mezcla de estos isómeros, para su administración en un régimen de dosis única o múltiple se combina con (ii) un vehículo aceptable farmacéuticamente.

Las composiciones farmacéuticas se pueden tipificar mediante formas de dosificación que incluyen comprimidos, cápsulas, grageas y formas farmacéuticas comprimidas y de forma similar que contengan de 1 a 100 mg de medicamento por unidad de dosis. Las mezclas que contienen de 20 a 100 mg/ml se pueden formular para su administración parenteral como las vías de administración intramuscular, intratecal, intravenosa e intraarterial. La administración rectal puede efectuarse a través del uso de supositorios formulados con los vehículos convencionales como manteca de cacao.

Las composiciones farmacéuticas constarán de uno o más compuestos de la presente invención asociados con al menos un vehículo, diluyente o excipiente aceptable farmacéuticamente. En la preparación de dichas composiciones, los principios activos normalmente se mezclan o se diluyen con un excipiente o se unen a un transportador que puede estar en forma de cápsula o sobre. Cuando el excipiente sirve de diluyente, puede ser un material sólido, semisólido, o líquido que actúa como vehículo, transportador, o medio para el principio activo. Por tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos estériles empaquetados. Entre los ejemplos de excipientes adecuados se encuentran los siguientes: lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón, goma de acacia, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe, y metilcelulosa, las formulaciones pueden incluir adicionalmente agentes lubricantes como talco, estearato magnésico y aceite mineral, agentes humectantes, agentes emulsionantes y suspensores, agentes conservantes como metil- y propilhidrobenzoatos, agentes edulcorantes o agentes saborizantes.

Preferiblemente, las composiciones se formularán en forma de dosis única, que implica unidades discretas físicamente adecuadas como dosis unitaria, o una fracción determinada de una dosis unitaria para que se administre en un régimen de dosificación único o múltiple a sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculado para que produzca el efecto terapéutico deseado en asociación con un excipiente adecuado farmacéuticamente. Las composiciones se pueden formular para aportar una liberación inmediata, sostenida o prolongada del principio activo después de la administración al paciente empleando procedimientos muy conocidos en este ámbito.

Los siguientes ejemplos servirán para tipificar más la naturaleza de esta invención, pero no deben interpretarse como una limitación en el ámbito de las mismas que se define únicamente en las reivindicaciones adjuntas.

Los ejemplos del 19 al 23 son intermediarios sintéticos de compuestos comentados en la invención que se reivindica y los ejemplos del 39 al 44 se basan en las formas de dosificación adecuadas para los compuestos comentados en la invención, estos ejemplos conjuntamente con los ejemplos del 1 al 6, del 8 al 12, 15, 16, 17, del 24 al 44, del 46 al 50, 52, 53, 56, 59, del 61 al 64, del 66 al 72 y del 75 al 78 se incluyen para ayudar a entender la invención.

#### Ejemplo 1

##### 2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4,5-dinitroisoindolina-1,3-diona

Una mezcla de ácido 3,4-dinitroftálico (4,63 g, 18,1 mmol) y 2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metilsulfonil)-2-etilamina (4,94 g, 18,1 mmol) en tolueno (70 ml) y se calentó sometida a refluo durante 15 horas. El agua se eliminó mediante un dispositivo Dean-Stark. A la mezcla de reacción se añadió acetato de etilo (150 ml). La fase orgánica se extrajo con agua, hidrógeno carbonato de sodio (saturado), salmuera (100 ml cada uno), y se secó sobre sulfato magnésico. El solvente se eliminó al vacío y se obtuvo un sólido. El sólido se recristalizó a partir de etanol (300 ml) para obtener 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4,5-dinitroisoindolina-1,3-diona en forma de sólido naranja (4,35 g, rendimiento del 49%): punto de fusión ( $P_f$ ), 122,0-124,0°C;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,47 (t,  $J$  = 6,9 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,93 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,65 (dd,  $J$  = 3,9, 14,3 Hz, 1H,  $\text{CHH}$ ), 3,86 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4,10 (q,  $J$  = 6,9 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4,56 (dd,  $J$  = 11,4, 14,1 Hz, 1H,  $\text{CHH}$ ), 5,90 (dd,  $J$  = 3,9, 11,1 Hz, 1H,  $\text{NCH}$ ), 6,84 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H, Ar), 7,07-7,11 (m, 2H, Ar), 8,16 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 1H, Ar), 8,60 (d,  $J$  = 7,9 Hz, 1H, Ar);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14,66, 41,66, 49,57, 53,38, 55,98, 64,61, 111,61, 112,42, 120,64, 123,93, 126,18, 127,85, 131,93, 136,74, 138,10, 142,45, 150,17, 161,57, 163,47; Anál. Calc. para  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S} + 0,1$  acetato de etilo: C, 48,78; H, 3,97; N, 8,37. Hallado: C, 48,50; H, 3,77; N, 8,07. (HNMR mostró que la muestra contenía aprox. el 10% eq. de acetato de etilo).

#### Ejemplo 2

##### 2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4,5-diaminoisoindolina-1,3-diona

Una mezcla de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4,5-dinitroisoindolina-1,3-diona (4,35 g, 8,81 mmol) y Pd/C (800 mg) en acetato de etilo (200 ml) se agitó bajo hidrógeno (50-60 psi) en una botella Parr durante 16 horas. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de material de filtro celite. El material de filtro celite se lavó con acetona (200 ml). Se eliminó el solvente al vacío y se obtuvo un sólido. El sólido se agitó en acetato de etilo (10 ml) durante 2 horas. La suspensión se filtró para obtener 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4,5-diaminoisoindolina-1,3-diona en forma de sólido amarillo (2,79 g, rendimiento del 73%):  $P_f$ , 205-207°C;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,32 (t,  $J$  = 6,9 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,99 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,73 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,95-4,07 (m, 3H,  $\text{CHH}$ ), 4,37 (dd,  $J$  = 10,4, 14,0 Hz, 1H,  $\text{CHH}$ ), 5,67 (dd,  $J$  = 3,9, 10,2 Hz, 1H,  $\text{NCH}$ ), 5,90-6,00 (m, 4H,  $2\text{NH}_2$ ), 6,64 (d,  $J$  = 7,7 Hz, 1H, Ar), 6,88-6,92 (m, 3H, Ar), 7,06 (s, 1H, Ar);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14,64, 40,94, 46,65, 53,53, 55,46, 63,79, 109,36, 111,74, 112,29, 114,42, 117,04, 119,55, 130,68, 133,98, 134,06, 142,38, 147,74, 148,63, 167,16, 169,38; Anál. Calc.

para  $C_{20}H_{23}N_3O_6S$ : C, 55,42; H, 5,35; N, 9,69. Hallado: C, 55,71; H, 5,30; N, 9,29. EM: 434 ( $M^++1$ ), 456 ( $M^++23$  Na).

Ejemplo 3

5 *7-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-3-pirrolino[3,4-e]benzimidazol-6,8-diona*

A una solución de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4,5-diaminoisoindolina-1,3-diona (310 mg, 0,72 mmol) en ácido acético (5 ml) se añadió dimetilformamida dimetilo acetal (3 ml). La solución se calentó sometida a reflujo durante 17 horas. El solvente se eliminó al vacío hasta obtener un aceite. El aceite se agitó en hidrógeno carbonato de sodio (50 ml, saturado) y acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato magnésico. El solvente se eliminó al vacío hasta obtener un aceite. El aceite se separó mediante cromatografía (gel se sílice, 7:13:0,5 cloruro de metileno:acetato de etilo:MeOH) para obtener 7-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-3-pirrolino[3,4-e]benzimidazol-6,8-diona en forma de sólido blanco (220 mg, rendimiento del 69%):  $P_f$ , 143-145°C;  $^1H$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1,32 (t,  $J$  = 6,9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,02 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,73 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,02 (q,  $J$  = 6,9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,15 (dd,  $J$  = 4,3, 14,3 Hz, 1H, CHH), 4,40 (dd,  $J$  = 10,5, 14,3 Hz, 1H, CHH), 5,81 (dd,  $J$  = 4,3, 10,4 Hz, 1H, NCH), 6,92-7,01 (m, 2H, Ar), 7,12 (s, 1H, Ar), 7,67 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 1H, Ar), 8,02 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H, Ar), 8,62 (s, 1H, CH), 13,49 (s, 1H, NH);  $^{13}C$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  14,64, 41,02, 47,17, 53,24, 55,46, 63,81, 111,78, 112,33, 116,34, 119,67, 125,84, 129,98, 147,64, 147,85, 148,79, 166,63, 168,23; Anál. Calc. para  $C_{21}H_{21}N_3O_6S$ : C, 54,23; H, 5,07; N, 9,03. Hallado: C, 54,13; H, 4,65; N, 8,76. EM: 444 ( $M^++1$ ), 466 ( $M^++23$  Na).

Ejemplo 4

25 *7-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]hidro-3-pirrolino[3,4-e]benzimidazol-2,6,8-triona*

A una solución de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4,5-diaminoisoindolina-1,3-diona (600 mg, 1,38 mmol) en cloruro de metileno (1 ml) se añadió trifosgeno (0,43 g, 1,4 mmol) a temperatura ambiente y se mantuvo durante 30 minutos. A la mezcla se añadió hidrógeno carbonato de sodio (50 ml, saturado) y acetato de etilo (80 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se eliminó al vacío hasta obtener un sólido. A continuación, el sólido se recristalizó a partir de etanol para obtener 7-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]hidro-3-pirrolino[3,4-e]benzimidazol-2,6,8-triona en forma de sólido marrón (390 mg, rendimiento del 62%):  $P_f$ , 242-244°C;  $^1H$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1,32 (t,  $J$  = 6,9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,01 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,73 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,01 (q,  $J$  = 6,9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,11 (dd,  $J$  = 4,3, 14,3 Hz, 1H, CHH), 4,37 (dd,  $J$  = 10,7, 14,3 Hz, 1H, CHH), 5,76 (dd,  $J$  = 4,1, 10,3 Hz, 1H, NCH), 6,91-6,92 (m, 2H, Ar), 7,08 (s, 1H, Ar), 7,23 (d,  $J$  = 7,7 Hz, 1H, Ar), 7,45 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1H, Ar), 11,47 (s, 1H, NH), 11,87 (s, 1H, NH);  $^{13}C$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  14,64, 41,01, 47,07, 53,14, 55,46, 63,83, 110,41, 111,78, 112,00, 112,37, 116,72, 119,67, 122,79, 125,76, 129,96, 136,29, 147,81, 148,80, 155,86, 166,11, 167,59; Anál. Calc. para  $C_{21}H_{21}N_3O_7S + 1,1 H_2O$ : C, 52,63; H, 4,88; N, 8,77;  $H_2O$ , 4,13. Hallado: C, 52,48; H, 4,73; N, 8,53;  $H_2O$ , 4,07.

40 Ejemplo 5

*2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-3-pirrolino[3,4-h]quinolina-1,3-diona*

45 Una mezcla de 2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metilsulfonil)-2-etilamina (0,69 g, 2,5 mmol), furano[3,4-h]quinolina-1,3-diona (0,50 g, 2,5 mmol) y acetato de sodio (0,25 g, 3,1 mmol) en ácido acético (10 ml) se calentó sometida a reflujo durante 18 horas. El solvente se evaporó al vacío hasta obtener un aceite. El aceite resultante se agitó en éter/hexano/agua (30/5/30 ml) durante 18 horas. La suspensión se filtró para obtener 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-3-pirrolino[3,4-h]quinolina-1,3-diona en forma de sólido blanquecino (0,8 g, rendimiento del 70%);  $P_f$ , 223-225°C;  $^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,47 (t,  $J$  = 6,8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,89 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,79-3,86 (m, 1H, CHH), 3,84 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,12 (q,  $J$  = 6,9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,63 (dd,  $J$  = 10,4, 14,3 Hz, 1H, CHH), 5,98 (dd,  $J$  = 4,5, 10,3 Hz, 1H, NCH), 6,82-6,85 (m, 1H, Ar), 7,19-7,22 (m, 2H, Ar), 7,57 (dd,  $J$  = 4,2, 8,4 Hz, 1H, Ar), 7,95 (t,  $J$  = 8,2 Hz, 1H, Ar), 8,17 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 1H, Ar) 8,27 (dd,  $J$  = 1,4, 8,4 Hz, 1H, Ar), 9,24 (dd,  $J$  = 1,7, 4,2 Hz, 1H, Ar);  $^{13}C$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  14,61, 41,36, 48,90, 54,73, 55,88, 64,47, 11,41, 112,57, 119,55, 120,55, 123,20, 126,89, 129,48, 132,19, 134,43, 135,69, 136,68, 142,79, 148,55, 149,59, 154,30, 167,11, 167,62; Anál. Calc. para  $C_{23}H_{22}N_2O_6S$ : C, 60,78; H, 4,88; N, 6,16. Hallado: C, 60,57; H, 4,79; N, 5,95.

Ejemplo 6

60 *2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-3-pirrolino[3,4-f]quinoxalina-1,3-diona*

A una solución de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4,5-diaminoisoindolina-1,3-diona (433 mg, 1,0 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se le añadió glicoxal (0,15 ml, 1,3 mmol). La solución se calentó sometida a reflujo durante 7 horas. Se añadió éter a la suspensión (10 ml). La suspensión se filtró y se lavó con éter hasta obtener un sólido naranja. El sólido se agitó en etanol (20 ml) durante 18 horas. La suspensión se filtró y se lavó con etanol para obtener 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-3-pirrolino[3,4-f]quinoxalina-1,3-diona en forma de sólido naranja (200 mg, rendimiento del 44%).

## ES 2 282 147 T3

5  $P_f$ , 122,0-124,0°C;  $^1H$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1,32 (t,  $J$  = 6,9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,03 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,73 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,03 (q,  $J$  = 6,9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,20 (dd,  $J$  = 4,5, 14,4 Hz, 1H, CHH), 4,39 (dd,  $J$  = 10,5, 14,1 Hz, 1H, CHH), 5,87 (dd,  $J$  = 4,5, 10,2 Hz, 1H, NCH), 6,92-6,96 (m, 1H, Ar), 7,03-7,07 (m, 1H, Ar), 7,15 (d,  $J$  = 1,7, 1H, Ar), 8,23 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H, Ar) 8,53 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H, Ar), 9,14 (d,  $J$  = 1,7 Hz, 1H, Ar), 9,22 (d,  $J$  = 1,7 Hz, 1H, Ar);  $^{13}C$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  14,63, 41,05, 47,49, 53,07, 55,47, 63,81, 111,73, 112,41, 119,80, 122,66, 126,93, 129,48, 134,08, 137,06, 137,25, 145,02, 147,87, 147,93, 148,87, 148,96, 165,37, 167,05; Anál. Calc. para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S + 0,2 H<sub>2</sub>O: C, 57,56; H, 4,70; N, 9,15; H<sub>2</sub>O, 0,78. Hallado: C, 57,34; H, 4,70; N, 9,15; H<sub>2</sub>O, 0,41.

### Ejemplo 7

#### 10 Ciclopropil-N-{2-[1-(3-etoxy-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-1,3-dioxoisooindolin-4-il}carboxamida

15 Una mezcla de 2-[1-(3-etoxy-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-aminoisoindolina-1,3-diona (570 mg, 1,4 mmol) y cloruro de carbonil ciclopropano (2 ml) se calentó sometida a reflujo durante 15 minutos. A la mezcla se añadió metanol (20 ml) y agua (5 ml) a temperatura ambiente y se mantuvo durante 30 minutos. El solvente se eliminó al vacío hasta obtener un aceite. El aceite se agitó en éter/hexano (15 ml de cada uno) durante 1 hora hasta obtener una suspensión. La suspensión se filtró y se lavó con éter hasta obtener un sólido amarillo. A continuación, el sólido se agitó en etanol (10 ml) durante la noche. La suspensión se filtró y se lavó con etanol hasta obtener ciclopropil-N-{2-[1-(3-etoxy-4-metoxifenil)-2-(metilsulfoniletil)]-1,3-dioxoisooindolin-4-il}carboxamida en forma de sólido amarillo (380 mg, rendimiento del 57,4%);  $P_f$ , 153-155°C;  $^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0,92-0,99 (m, 2H, 2CHH), 1,11-1,17 (m, 2H, 2CHH), 1,48 (t,  $J$  = 6,9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,61-1,71 (m, 1H, CH), 2,88 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,75 (dd,  $J$  = 4,4, 14,3 Hz, 1H, CHH), 3,86 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,12 (q,  $J$  = 7,1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,57 (dd,  $J$  = 10,4, 14,3 Hz, 1H, CHH), 5,89 (dd,  $J$  = 4,4, 10,3 Hz, 1H, NCH), 6,84-6,88 (m, 1H, Ar), 7,11-7,15 (m, 2H, Ar), 7,48 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 1H, Ar), 7,65 (t,  $J$  = 7,4 Hz, 1H, Ar), 8,76 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H, Ar), 9,69 (s, 1H, NH);  $^{13}C$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,71, 14,62, 16,16, 41,58, 48,59, 54,60, 55,89, 64,50, 111,49, 112,44, 114,83, 117,91, 120,26, 124,99, 129,27, 130,99, 136,02, 137,77, 148,63, 149,76, 167,49, 169,52, 172,79; Anál. Calc. para C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S: C, 59,25; H, 5,39; N, 5,76. Hallado: C, 59,06; H, 5,30; N, 5,69.

### Ejemplo 8

#### 30 2-Cloro-N-{2-[1-(3-etoxy-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-1,3-dioxoisooindolin-4-il}acetamida

35 Una mezcla de 2-[1-(3-etoxy-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-aminoisoindolina-1,3-diona (2,0 g, 4,8 mmol) y cloruro de cloroacetilo (2 ml, 25 mmol) se calentó sometida a reflujo durante 30 minutos. El solvente se eliminó al vacío hasta obtener un sólido. El sólido se agitó en éter (40 ml) durante 1 hora hasta obtener una suspensión. La suspensión se filtró y se lavó con éter hasta obtener 2-cloro-N-{2-[1-(3-etoxy-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-1,3-dioxoisooindolin-4-il}acetamida en forma de sólido blanco (2,28 g, rendimiento del 96%);  $P_f$ , 166-168°C;  $^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1,48 (t,  $J$  = 6,9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,88 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,75 (dd,  $J$  = 4,4, 14,3 Hz, 1H, CHH), 3,86 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,13 (q,  $J$  = 7,0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,24 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,57 (dd,  $J$  = 10,5, 14,3 Hz, 1H, CHH), 5,89 (dd,  $J$  = 4,5, 10,3 Hz, 1H, NCH), 6,84-6,88 (m, 1H, Ar), 7,11-7,15 (m, 2H, Ar), 7,57 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 1H, Ar), 7,70 (t,  $J$  = 7,6 Hz, 1H, Ar), 8,77 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 1H, Ar), 10,53 (s, 1H, NH);  $^{13}C$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  14,60, 41,52, 42,67, 48,72, 54,51, 55,88, 64,48, 111,46, 112,44, 116,37, 119,06, 120,38, 124,74, 129,17, 131,22, 136,04, 136,29, 148,58, 149,75, 165,21, 167,25, 169,01; Anál. Calc. para C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>ClS + 0,1 H<sub>2</sub>O: C, 53,19; H, 4,71; N, 5,50; H<sub>2</sub>O, 0,36. Hallado: C, 52,89; H, 4,52; N, 5,50; H<sub>2</sub>O, 0,17.

### 45 Ejemplo 9

#### 2-Amino-N-{2-[1-(3-etoxy-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-1,3-dioxoisooindolin-4-il}acetamida

50 Una mezcla de 2-cloro-N-{2-[1-(3-etoxy-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-1,3-dioxoisooindolin-4-il}acetamida (0,30 g, 0,61 mmol) y azida sódica (90 mg, 1,38 mmol) en acetona (10 ml) se calentó sometida a reflujo durante 8 horas. A la solución se añadió trifenilfosfina (0,30 g, 1,1 mmol) y agua (0,4 ml). La solución se calentó sometida a reflujo durante 5 horas más. El solvente se eliminó al vacío hasta obtener un aceite. El aceite se agitó en éter (10 ml) y agua (10 ml) durante la noche hasta obtener una suspensión. La suspensión se filtró y se lavó con éter y agua para obtener 2-amino-N-{2-[1-(3-etoxy-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-1,3-dioxoisooindolin-4-il}acetamida en forma de sólido amarillo (250 mg, rendimiento del 86%);  $P_f$ , 111-112°C;  $^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1,48 (t,  $J$  = 6,9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,74 (brs, 2H, NH<sub>2</sub>), 2,86 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,57 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,77 (dd,  $J$  = 4,6, 14,5 Hz, 1H, CHH), 3,86 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,11 (q,  $J$  = 7,0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,56 (dd,  $J$  = 10,2, 14,2 Hz, 1H, CHH), 5,89 (dd,  $J$  = 4,6, 10,2 Hz, 1H, NCH), 6,82-6,85 (m, 1H, Ar), 7,12-7,15 (m, 2H, Ar), 7,52 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 1H, Ar), 7,67 (t,  $J$  = 7,5 Hz, 1H, Ar), 8,86 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 1H, Ar), 11,21 (s, 1H, NH);  $^{13}C$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  14,68, 41,51, 48,65, 54,69, 55,88, 64,49, 111,45, 112,50, 115,81, 118,24, 120,37, 124,94, 129,38, 131,29, 135,90, 136,88, 148,55, 149,68, 167,64, 168,83, 172,41; Anál. Calc. para C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S: C, 55,57; H, 5,30; N, 8,84. Hallado: C, 55,46; H, 5,33; N, 8,35.

### Ejemplo 10

#### 65 2-N,N-Dimetilamino-N-{2-[1-(3-etoxy-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-1,3-dioxoisooindolin-4-il}acetamida HCl

Una mezcla de 2-azido-N-{2-[1-(3-etoxy-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-1,3-dioxoisooindolin-4-il}acetamida (0,80 g, 1,59 mmol), Pd/C (0,2 g) y formaldehído (10 ml, 37% peso en agua) en etanol (90 ml) se agitó bajo hi-

## ES 2 282 147 T3

drógeno (50-60 psi) en un matraz Parr durante 3 días. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con acetona (50 ml). El solvente se eliminó al vacío hasta obtener un aceite. El aceite se agitó en metanol (10 ml). La suspensión se filtró y se lavó con metanol hasta obtener un sólido blanco. Al sólido en acetato de etilo (20 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno en éter (1,5 ml, 1 N) hasta obtener una suspensión. La suspensión se filtró y se lavó con éter para obtener hidrocloruro de 2-N,N-dimetilamino-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletíl]}-1,3-dioxoisooindolin-4-il}acetamida en forma de sólido amarillo (300 mg, rendimiento del 35%):  $P_f$ , 105-107°C;  $^1H$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1,33 (t,  $J$  = 6,9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,87 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 3,03 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,74 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,02 (q,  $J$  = 7,0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,16 (dd,  $J$  = 4,2, 14,3 Hz, 1H, CHH), 4,25 (brs, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,34 (dd,  $J$  = 10,8, 14,4 Hz, 1H, CHH), 5,79 (dd,  $J$  = 4,2, 10,4 Hz, 1H, NCH), 6,92-6,99 (m, 2H, Ar), 7,08 (s, 1H, Ar), 7,69 (d,  $J$  = 7,3 Hz, 1H, Ar), 7,88 (t,  $J$  = 7,7 Hz, 1H, Ar), 8,21-8,27 (m, 1H, Ar), 10,29 (s, 1H, HCl), 10,64 (s, 1H, NH);  $^{13}C$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  14,65, 41,04, 43,36, 47,23, 52,86, 55,51, 58,09, 63,86, 111,79, 112,39, 119,22, 119,68, 127,78, 127,99, 129,42, 131,76, 134,25, 134,34, 135,95, 147,87, 148,92, 164,60, 166,79; Anál. Calc. para C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S + 1,1 HCl + 0,3 H<sub>2</sub>O: C, 52,50; H, 5,64; N, 7,65; Cl, 7,10. Hallado: C, 52,16; H, 5,75; N, 7,37; Cl, 7,20.

### 15 Ejemplo 11

#### *N-[2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletíl]-1,3-dioxoisooindolin-4-il]-2,2,2-trifluoroacetamida*

Una mezcla de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletíl]-4-aminoisoindolina-1,3-diona (1,0 g, 2,4 mmol) y anhídrido trifluoroacético (3 ml) se calentó sometida a refluxo durante 30 minutos. El solvente se eliminó al vacío hasta obtener un aceite. El aceite se agitó en éter (5 ml) y hexano (40 ml) durante 3 días. La suspensión se filtró y se lavó con éter hasta obtener un sólido amarillo. A continuación, el sólido se recristalizó a partir de etanol (10 ml) para obtener N-[2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletíl]-1,3-dioxoisooindolin-4-il]-2,2,2-trifluoroacetamida en forma de sólido amarillo (280 mg, rendimiento del 23%):  $P_f$ , 130-132°C;  $^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1,48 (t,  $J$  = 6,9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,92 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,70 (dd,  $J$  = 4,2, 14,3 Hz, 1H, CHH), 3,87 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,13 (q,  $J$  = 6,9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,59 (dd,  $J$  = 10,9, 14,3 Hz, 1H, CHH), 5,90 (dd,  $J$  = 4,2, 10,9 Hz, 1H, NCH), 6,86 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,11-7,15 (m, 2H, Ar), 7,66 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 1H, Ar), 7,77 (t,  $J$  = 7,5 Hz, 1H, Ar), 8,70 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H, Ar), 10,39 (s, 1H, NH);  $^{13}C$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  14,59, 41,57, 48,68, 54,10, 55,89, 64,50, 111,48, 112,38, 115,16 (q,  $J_{CF}$  = 286 Hz), 117,19, 120,28, 120,31, 125,01, 128,85, 131,26, 134,63, 136,35, 148,63, 149,85, 155,36 (q,  $J_{CF}$  = 38 Hz), 166,78, 169,14; Anál. Calc. para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>F<sub>3</sub>S: C, 51,36; H, 4,11; N, 5,44. Hallado: C, 51,20; H, 4,07; N, 5,20.

### 16 Ejemplo 12

#### *N-[2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletíl]-1,3-dioxoisooindolin-4-il]-metoxicarboxamida*

Una mezcla de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletíl]-4-aminoisoindolina-1,3-diona (0,70 g, 1,7 mmol) y cloroformato de metilo (25 ml) se calentó sometida a refluxo durante 30 minutos. A la mezcla se añadió etanol (5 ml). La suspensión se filtró y se lavó con etanol para obtener N-[2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletíl]-1,3-dioxoisooindolin-4-il]-metoxicarboxamida en forma de sólido blanco (0,48 g, rendimiento del 60%):  $P_f$ , 178-180°C;  $^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1,48 (t,  $J$  = 7,1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,86 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,76 (dd,  $J$  = 4,4, 14,4 Hz, 1H, CHH), 3,84 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,86 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,12 (q,  $J$  = 6,9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,55 (dd,  $J$  = 10,3, 14,4 Hz, 1H, CHH), 5,87 (dd,  $J$  = 4,5, 10,3 Hz, 1H, NCH), 6,83-6,87 (m, 1H, Ar), 7,09-7,13 (m, 2H, Ar), 7,45 (d,  $J$  = 7,0 Hz, 1H, Ar), 7,66 (t,  $J$  = 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,50 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H, Ar), 8,93 (brs, 1H, NH);  $^{13}C$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  14,61, 41,52, 48,62, 52,70, 54,58, 55,88, 64,46, 111,40, 112,39, 114,78, 117,42, 120,29, 123,43, 129,27, 131,22, 135,97, 137,74, 148,59, 149,69, 153,42, 167,35, 169,23; Anál. Calc. para C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S: C, 55,45; H, 5,08; N, 5,88. Hallado: C, 55,32; H, 5,00; N, 5,73.

### 17 Ejemplo 13

#### *4-[1-Aza-2-(dimetilamino)vinil]-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletíl]isoindolina-1,3-diona*

Una mezcla de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletíl]-4-aminoisoindolina-1,3-diona (1,5 g, 3,6 mmol) y dimetilformamida dimetil acetal (4 ml) se calentó sometida a refluxo durante 30 minutos. El solvente se eliminó al vacío hasta obtener un aceite. El aceite se agitó en éter (20 ml). La suspensión se filtró y se lavó con éter para obtener 4-[1-aza-2-(dimetilamino)vinil]-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletíl]isoindolina-1,3-diona en forma de sólido amarillo (1,1 g, rendimiento del 65%):  $P_f$ , 161-163°C;  $^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1,46 (t,  $J$  = 6,9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,79 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,11-3,12 (2s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 3,82 (dd,  $J$  = 5,2, 14,5 Hz, 1H, CHH), 3,85 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,10 (q,  $J$  = 6,9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,49 (dd,  $J$  = 9,5, 14,6 Hz, 1H, CHH), 5,86 (dd,  $J$  = 5,2, 9,4 Hz, 1H, NCH), 6,80-6,83 (m, 1H, Ar), 7,11-7,19 (m, 3H, Ar), 7,39-7,52 (m, 2H, Ar), 7,72 (s, 1H, CH);  $^{13}C$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  14,68, 34,49, 40,41, 41,49, 48,78, 55,45, 55,93, 64,47, 111,41, 111,65, 116,99, 118,98, 120,54, 129,99, 130,58, 133,16, 134,49, 148,48, 149,50, 152,06, 156,64, 168,06, 168,19; Anál. Calc. para C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S: C, 58,34; H, 5,75; N, 8,87. Hallado: C, 58,17; H, 5,71; N, 8,69.

### 18 Ejemplo 14

#### *4-[1-Aza-2-(dimetilamino)prop-1-enil]-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletíl]isoindolina-1,3-diona*

Una mezcla de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletíl]-4-aminoisoindolina-1,3-diona (1,5 g, 3,6 mmol) y dimetilformamida dimetil acetal (4 ml) se calentó sometida a refluxo durante 30 minutos. El solvente se eliminó

## ES 2 282 147 T3

al vacío hasta obtener un aceite. El aceite se agitó en éter/hexano/acetato de etilo (10/10/1 ml) durante la noche. La suspensión se filtró hasta obtener un sólido naranja. El sólido se separó mediante cromatografía (gel de sílice, 1% de metanol en cloruro de metileno) para obtener 4-[1-aza-2-(dimetilamino)prop-1-enil]-2-[1-(3-etoxy-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletíl]isoindolina-1,3-diona en forma de sólido amarillo (140 mg, rendimiento del 8%):  $P_f$ , 111-113°C;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1,46 (t,  $J$  = 6,9 Hz, 3H,  $CH_3$ ), 1,87 (s, 3H,  $CH_3$ ), 2,79 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3,12 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3,79 (dd,  $J$  = 4,9, 14,6 Hz, 1H,  $CHH$ ), 3,87 (s, 3H,  $CH_3$ ), 4,10 (q,  $J$  = 6,9 Hz, 2H,  $CH_2$ ), 4,50 (dd,  $J$  = 9,8, 14,6 Hz, 1H,  $CHH$ ), 5,84 (dd,  $J$  = 4,9, 9,7 Hz, 1H, NCH), 6,80-6,83 (m, 2H, Ar), 7,20 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,10-7,12 (m, 2H, Ar), 7,36 (d,  $J$  = 7,1 Hz, 1H, Ar), 7,49 (t,  $J$  = 7,6 Hz, 1H, Ar);  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  14,61, 15,59, 38,06, 41,36, 48,51, 55,25, 55,86, 64,41, 111,36, 112,56, 116,20, 118,78, 120,36, 129,98, 131,24, 132,67, 134,36, 148,41, 149,42, 150,80, 158,65, 167,78, 168,27; Anál. Calc. para  $C_{24}H_{29}N_3O_6S$ : C, 59,12; H, 6,00; N, 8,62. Hallado: C, 58,84; H, 6,01; N, 8,36.

### Ejemplo 15

#### 2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletíl]-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)isoindolina-1,3-diona

Una mezcla de ácido 2-[1-(3-etoxy-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletíl]-1,3-dioxoindolina-4-carboxílico (1,5 g, 3,4 mmol) y carbonildiimidazol (600 mg, 3,7 mmol) en tetra-hidrofurano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla se añadió hidrazida acética (411 mg, 5,54 mmol) y se mantuvo durante 16 horas. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (125 ml) y agua (40 ml). La fase orgánica se lavó con hidrógeno carbonato de sodio (50 ml, saturado), y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se eliminó al vacío hasta obtener un sólido amarillo (0,8 g). El sólido y tricloruro de fosforilo (2 ml) en acetonitrilo (20 ml) se calentó sometido a reflujo durante 15 horas. A la mezcla se añadió agua (10 ml) y entonces hidrógeno carbonato de sodio (60 ml, saturado) hasta alcanzar un pH ~ 8. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (150 ml). La fase orgánica se lavó con hidrógeno carbonato de sodio (50 ml, saturado), salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se eliminó al vacío hasta obtener un sólido amarillo. El sólido se separó mediante cromatografía (gel de sílice, 50:50 acetato de etilo/cloruro de metileno) para obtener 2-[1-(3-etoxy-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletíl]-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)isoindolina-1,3-diona en forma de sólido amarillo (450 mg, rendimiento del 28%):  $P_f$ , 99-101°C;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1,48 (t,  $J$  = 6,9 Hz, 3H,  $CH_3$ ), 2,71 (s, 3H,  $CH_3$ ), 2,88 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3,78 (dd,  $J$  = 4,6, 14,5 Hz, 1H,  $CHH$ ), 3,86 (s, 3H,  $CH_3$ ), 4,11 (q,  $J$  = 6,9 Hz, 2H,  $CH_2$ ), 4,57 (dd,  $J$  = 10,3, 14,3 Hz, 1H,  $CHH$ ), 5,94 (dd,  $J$  = 4,6, 10,2 Hz, 1H, NCH), 6,83-6,86 (m, 1H, Ar), 7,12-7,16 (m, 2H, Ar), 7,86 (t,  $J$  = 7,8 Hz, 1H, Ar), 8,04 (dd,  $J$  = 0,8, 7,2 Hz, 1H, Ar), 8,28 (dd,  $J$  = 1,0, 7,9 Hz, 1H, Ar);  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  11,14, 14,60, 41,49, 48,95, 54,51, 55,8, 64,48, 111,43, 112,49, 120,49, 121,49, 125,95, 128,43, 129,09, 133,11, 134,36, 135,26, 148,58, 149,74, 161,94, 164,99, 165,07, 166,69; Anál. Calc. para  $C_{23}H_{23}N_3O_7S$  + 0,6 acetato de etilo: C, 56,67; H, 5,20; N, 7,80. Hallado: C, 56,29; H, 4,82; N, 7,97.

### Ejemplo 16

#### 2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletíl]-4-pirrolilisoindolina-1,3-diona

Una mezcla de 2-[1-(3-etoxy-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletíl]-4-aminoisoindolina-1,3-diona (1,0 g, 2,4 mmol) y 2,5-dimetoxitetrahidrofurano (0,33 ml, 2,5 mmol) en ácido acético (1 ml) se calentó sometida a reflujo durante 2 horas. El solvente se eliminó al vacío hasta obtener un sólido amarillo. El sólido se agitó en etanol (25 ml) durante 1 hora. La suspensión se filtró y lavó con etanol para obtener 2-[1-(3-etoxy-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletíl]-4-pirrolilisoindolina-1,3-diona en forma de sólido marrón (1,12 g, rendimiento del 100%):  $P_f$ , 95-97°C;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1,47 (t,  $J$  = 6,9 Hz, 3H,  $CH_3$ ), 2,87 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3,73 (dd,  $J$  = 4,5, 14,4 Hz, 1H,  $CHH$ ), 3,86 (s, 3H,  $CH_3$ ), 4,11 (q,  $J$  = 6,9 Hz, 2H,  $CH_2$ ), 4,60 (dd,  $J$  = 10,6, 14,4 Hz, 1H,  $CHH$ ), 5,91 (dd,  $J$  = 4,4, 10,4 Hz, 1H, NCH), 6,39-6,41 (m, 2H, Ar), 6,84 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H, Ar), 7,12-7,17 (m, 4H, Ar), 7,60-7,65 (m, 1H, Ar), 7,74-7,78 (m, 2H, Ar);  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  14,60, 41,44, 48,77, 54,32, 55,88, 64,48, 110,74, 111,41, 112,57, 120,52, 120,99, 122,00, 129,25, 130,09, 133,74, 135,36, 138,62, 148,52, 149,67, 165,77, 166,82 Anál. Calc. para  $C_{24}H_{24}N_2O_6S$ : C, 61,53; H, 5,16; N, 5,98. Hallado: C, 61,34; H, 5,17; N, 5,83.

### Ejemplo 17

#### Hidrocloruro de 4-(aminometil)-2-[1-(3-etoxy-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletíl]isoindolina-1,3-diona

Una mezcla de 4-ciano-2-[1-(3-etoxy-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletíl]-isoindolina-1,3-diona (0,5 g, 1,17 mmol) y 10% de Pd/C (0,15 g) en ácido clorhídrico 4 N (1 ml) y metanol (40 ml) se hidrogenó en un dispositivo agitador Parr Shaker bajo 50 psi de hidrógeno durante toda la noche. La mezcla de reacción entonces se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se suspendió en acetato de etilo (10 ml) para conseguir 0,52 g de producto bruto. El producto se resuspidió en etanol caliente (15 ml) para conseguir hidrocloruro de 4-(aminometil)-2-[1-(3-etoxy-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletíl]-isoindolina-1,3-diona (0,44 g, rendimiento del 80%):  $P_f$ , 237-239°C;  $^1H$  NMR ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,79 (s, 3H, Ar), 8,04-7,89 (m, 3H, Ar), 7,11-6,91 (m, 3H, Ar), 5,83-5,77 (dd,  $J$  = 4,2, 10,1 Hz, 1H, NCH), 4,49-4,47 (m, 2H,  $CH_2$ ), 4,41-4,31 (m, 1H,  $CHH$ ), 4,21-4,13 (m, 1H,  $CHH$ ), 4,04 (q,  $J$  = 6,8 Hz, 2H,  $CH_2$ ), 3,73 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3,64 (s, 3H,  $CH_3$ ), 1,32 (t,  $J$  = 6,8 Hz, 3H,  $CH_3$ );  $^{13}C$  NMR ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  167,48, 166,93, 148,95, 147,87, 135,39, 134,71, 132,82, 131,32, 129,50, 128,30, 123,34, 119,89, 112,55, 111,79, 63,87, 55,52, 53,07, 47,46, 41,08, 36,84, 14,66; Anál. Calc. para  $C_{21}H_{25}N_2O_6SCl$ : C, 53,49; H, 5,37; N, 5,97; S, 6,84; Cl, 7,56. Hallado: C, 53,49; H, 5,47; N, 5,75; S, 6,61; Cl, 7,51.

## Ejemplo 18

## 2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-(pirrolilmetil)isoindolina-1,3-diona

Una mezcla de 4-(aminometil)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-isoindolina-1,3-diona (0,34 g, 0,79 mmol) y 2,5-dimetoxitetrahidrofurano (0,10 g, 0,79 mmol) en ácido acético (5 ml) se calentó sometida a reflujo durante 1 hora. Entonces la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se agitó con acetato de etilo (50 ml) y bicarbonato de sodio saturado (25 ml). La fase orgánica se lavó con agua (25 ml), salmuera (25 ml), se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (cloruro de metileno:acetato de etilo, 95:5) para conseguir 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-(pirrolilmetil)isoindolina-1,3-diona (0,23 g, rendimiento del 60%): P<sub>f</sub>, 80-82°C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,71 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H, Ar), 7,57 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H, Ar), 7,26 (m, 2H, Ar), 7,15 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H, Ar), 6,96 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, Ar), 6,71 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H, Ar), 6,22 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H, Ar), 5,94-5,88 (dd, *J* = 4,4 y 10,3 Hz, 1H, NCH), 5,57 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,63-4,53 (dd, *J* = 10,72, 14,4 Hz, 1H, CHH), 4,13 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,85 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,80-3,72 (dd, *J* = 4,4, 14,4 Hz, 1H, CHH), 2,86 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,47 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 168,08, 167,69, 149,72, 148,63, 138,71, 134,74, 132,65, 131,86, 129,44, 126,92, 122,69, 121,46, 120,47, 112,49, 111,44, 109,15, 64,51, 55,95, 54,65, 48,73, 48,57, 41,58, 14,69; Anál. Calc. para C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S: C, 62,23; H, 5,43; N, 5,81; S, 6,64. Hallado: C, 62,25; H, 5,56; N, 5,63; S, 6,83.

## Ejemplo 19

## Ácido 3-(terc-butiloxicarbonilamino)-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)propiónico

Una mezcla de ácido 3-amino-3-(etoxi-4-metoxifenil)propiónico (20 g, 83,5 mmol), hidróxido sódico 2 N (50 ml), t-butanol (42 ml) y agua (80 ml) se agitó a 10°C. Se añadió di-(terc-butil)carbonato (20 g, 91,6 mmol) en porciones durante 25 minutos. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas (mantenida a pH 10 mediante adición de hidróxido sódico 2 N). La mezcla se lavó con éter y la solución acuosa se acidificó hasta pH 2 con ácido clorhídrico 6 N). La suspensión se filtró y lavó con agua hasta obtener ácido 3-(terc-butiloxicarbonilamino)-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)propiónico en forma de sólido blanco (28,3 g, rendimiento del 100%): <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6,86-6,78 (m, 3H), 5,83 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,98 (b, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,77 (m, 2H), 1,46-1,41 (m, 12H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>) δ 173,22, 155,02, 148,15, 147,89, 134,31, 117,97, 111,22, 111,07, 79,12, 64,01, 55,09, 50,76, 40,78, 28,11, 14,55.

## Ejemplo 20

## 3-(terc-Butiloxicarbonilamino)-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-N-metoxi-N-metilpropanamida

Una mezcla de carbonildiimidazol (0,96 g, 5,99 mmol), ácido 3-(terc-butiloxicarbonilamino)-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)propiónico (2,0 g, 5,9 mmol) y cloruro de metileno (25 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y entonces se refrigeró hasta 5°C. Se añadió lentamente una solución de hidrocloruro de N,O-dimetilhidroxiamina (0,86 g, 8,85 mmol) en cloruro de metileno (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y entonces se paró con agua (20 ml). La fase orgánica se separó y entonces se lavó con ácido cítrico 1 N, agua y salmuera). La fase orgánica se secó y concentró al vacío hasta obtener un aceite. Este aceite se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, cloruro de metileno:acetato de etilo 8:2) para obtener 3-(terc-butiloxicarbonilamino)-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-N-metoxi-N-metilpropanamida en forma de sólido blanco (1,76 g, rendimiento del 78%): <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 6,86-6,78 (m, 3H), 6,07 (b, 1H), 5,01 (m, 1H), 4,10 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,02 (m, 2H), 2,84-2,75 (dd, *J* = 5,3 y 15,2 Hz, 1H), 1,45 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,41 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 171,81, 155,18, 148,39, 148,19, 134,82, 118,12, 111,41, 111,18, 79,27, 64,26, 61,19, 55,90, 51,25, 37,80, 31,87, 28,33, 14,73.

## Ejemplo 21

## (terc-Butoxi)-N-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-oxobutil] carboxamida

Se añadió lentamente bromuro de metil magnesio (3 M, 19,6 ml, 58,8 mmol) a una solución en agitación de 3-(terc-butiloxicarbonilamino)-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-N-metoxi-N-metilpropanamida (9,0 g, 23,5 mmol) en tetrahidrofurano (80 ml) a 5-12°C. Después de completar la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Entonces la mezcla se refrigeró hasta 5°C, se paró con cloruro de amonio saturado (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo se juntaron y se lavaron con ácido cítrico 1 N, bicarbonato sódico saturado, H<sub>2</sub>O y salmuera; se secaron, y entonces se concentraron hasta obtener un aceite. El aceite se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, cloruro de metileno:acetato de etilo 9:1) para obtener (terc-butoxi)-N-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-oxobutil]carboxamida en forma de sólido blanco (6,4 g, rendimiento del 81%): P<sub>f</sub> 118-120°C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 6,86-6,80 (m, 3H), 5,30 (b, 1H), 5,01-4,99 (m, 1H), 4,10 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,99-2,85 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,48-1,41 (m, 12H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 206,98, 155,07, 148,61, 148,32, 118,15, 117,47, 111,36, 79,65, 64,34, 55,93, 50,99, 49,42, 30,58, 28,31, 14,25; Anál. Calc. para C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>5</sub>: C, 64,07; H, 8,07; N, 4,15. Hallado: C, 63,90; H, 8,13; N, 3,97.

## Ejemplo 22

*(terc-Butoxi)-N-[1-(3-etoxy-4-metoxifenil)-3-hidroxibutil]carboxamida*

5 Una mezcla de (terc-butoxi)-N-[1-(3-etoxy-4-metoxifenil)-3-oxobutil]carboxamida (2,0 g, 5,92 mmol) y borohidruro sódico (0,4 g, 12,0 mmol) en metanol (40 ml) y tetrahidrofurano (10 ml) se agitó entre -10 y -20°C durante 4 horas. La mezcla se paró con agua (10 ml) y entonces se concentró al vacío hasta obtener un aceite. El aceite se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera, se secó, y se concentró al vacío hasta obtener un aceite. El aceite se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, cloruro de metileno:acetato de etilo 8:2) para obtener los dos diastereómeros de (terc-butoxi)-N-[1-(3-etoxy-4-metoxifenil)-3-hidroxibutil]carboxamida:

10 A: 0,98 (rendimiento del 49%):  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,83-6,81 (m, 3H), 4,99-4,96 (m, 1H), 4,85-4,83 (m, 1H), 4,11 (q,  $J$  = 6,9 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,78 (m, 1H), 1,80-1,75 (m, 2H), 1,49-1,45 (m, 12H), 1,24 (d,  $J$  = 6,1 Hz, 3H).

15 B: 0,84 (rendimiento del 42%):  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,82 (m, 3H), 5,06-5,03 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,11 (q,  $J$  = 7,0 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,82-3,70 (m, 1H), 1,94-1,82 (m, 2H), 1,48-1,40 (m, 12H), 1,21 (d,  $J$  = 6,2 Hz, 3H).

## Ejemplo 23

*Hidrocloruro de 4-amino-4-(3-etoxy-4-metoxifenil)butan-2-ol*

20 Una mezcla de (terc-butoxi)-N-[1-(3-etoxy-4-metoxifenil)-3-hidroxibutil]carboxamida (0,98 g, 2,89 mmol) y ácido clorhídrico 4 N/dioxano (3 ml) en cloruro de metileno (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La suspensión resultante se filtró y se lavó con acetato de etilo para obtener hidrocloruro de 4-amino-4-(3-etoxy-4-25 metoxifenil)butan-2-ol en forma de sólido blanco (0,68 g, rendimiento del 85%):  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7,12 (m, 3H), 4,47 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 1H), 4,20 (q,  $J$  = 7,4 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,83-3,76 (m, 1H), 2,21-2,15 (m, 2H), 1,43 (t,  $J$  = 6,9 Hz, 3H), 1,24 (d,  $J$  = 6,1 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  151,75, 150,48, 131,92, 123,09, 115,05, 114,54, 67,86, 66,98, 58,53, 55,35, 44,41, 24,49, 16,68.

## Ejemplo 24

*N-[2-[1-(3-Etoxy-4-metoxifenil)-3-hidroxibutil]-1,3-dioxoisooindolin-4-il]acetamida*

30 Una mezcla de hidrocloruro de 4-amino-4-(3-etoxy-4-metoxifenil)butan-2-ol (0,5 g, 1,81 mmol), anhídrido 3-acetaminoftálico (0,37 g, 1,81 mmol) y trietilamina (0,18 g, 1,81 mmol) en dimetilformamida (10 ml) se calentó a 80-90°C durante 7 horas. La mezcla se concentró al vacío hasta obtener un aceite. El aceite se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó, se filtró y se concentró hasta obtener un aceite. Este aceite se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, cloruro de metileno:acetato de etilo 8:2) para obtener N-[2-[1-(3-etoxy-4-metoxifenil)-3-hidroxibutil]-1,3-dioxoisooindolin-4-il]acetamida en forma de sólido blanco (0,5 g, rendimiento del 65%):  $P_f$  132-134°C;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,54 (s, 1H), 8,73 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (t,  $J$  = 7,4 Hz, 1H), 7,46 (d,  $J$  = 7,3 Hz, 1H), 7,12-7,08 (m, 2H), 6,83 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 5,46 (t,  $J$  = 7,8 Hz, 1H), 4,12 (q,  $J$  = 7,1 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,80 (m, 1H), 2,59-2,42 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,65 (s, 1H), 1,45 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 3H), 1,27 (d,  $J$  = 6,3 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170,36, 169,20, 167,96, 149,04, 148,26, 137,29, 135,70, 131,50, 131,35, 124,60, 120,61, 117,85, 113,10, 111,25, 66,00, 64,39, 55,89, 52,43, 40,19, 24,92, 24,33, 14,73; Anál. Calc. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$ : C, 64,78; H, 6,15; N, 6,57. Hallado: C, 64,86; H, 6,10; N, 6,46.

## Ejemplo 25

*N-[2-[1-(3-Etoxy-4-metoxifenil)-3-oxobutil]-1,3-dioxoisooindolin-4-il]acetamida*

50 Una mezcla de N-[2-[1-(3-etoxy-4-metoxifenil)-3-hidroxibutil]-1,3-dioxoisooindolin-4-il]acetamida (1,2 g, 2,81 mmol), clorocromato de piridinio (1,21 g, 5,63 mmol) y celite (0,6 g) en cloruro de metileno (35 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se filtró a través de celite y el celite se lavó con cloruro de metileno. El filtrado se lavó con agua, salmuera, se secó, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, cloruro de metileno:acetato de etilo 9:1) para obtener N-[2-[1-(3-etoxy-4-metoxifenil)-3-oxobutil]-1,3-dioxoisooindolin-4-il]acetamida en forma de sólido blanco (0,9 g, rendimiento del 76%):  $P_f$  128-129°C;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,52 (s, 1H), 8,71 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (t,  $J$  = 7,5 Hz, 1H), 7,46 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 1H), 7,06-7,03 (m, 2H), 6,82 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 1H), 5,73-5,07 (dd,  $J$  = 5,2 y 10,0 Hz, 1H), 4,11 (q,  $J$  = 7,0 Hz, 2H), 4,04-3,93 (dd,  $J$  = 10,0 y 18,0 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,28-3,19 (dd,  $J$  = 5,2 y 18,0 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,46 (t,  $J$  = 7,1 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  205,18, 170,62, 169,17, 167,10, 149,21, 148,40, 137,38, 135,81, 131,34, 131,24, 124,69, 120,02, 117,91, 115,30, 112,57, 111,37, 64,44, 55,93, 49,96, 44,82, 30,14, 24,93, 14,73; Anál. Calc. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$ : C, 65,08; H, 5,70; N, 6,60. Hallado: C, 65,11; H, 5,64; N, 6,50.

## ES 2 282 147 T3

### Ejemplo 26

#### *N-[2-[1R-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-hidroxibutil]-1,3-dioxoisooindolin-4-il]acetamida*

5 Una mezcla de R-4-amino-4-(3-etoxi-4-metoxifenil)butan-2-ol (1,5 g, 5,44 mmol), anhídrido 3-acetaminoftálico (1,11 g, 5,44 mmol) y trietilamina (0,55 g, 5,44 mmol) se calentó hasta 80-90°C durante 7 horas. La mezcla se concentró al vacío hasta obtener un aceite. El aceite se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, cloruro de metileno:acetato de etilo 9:1) para obtener N-[2-[1R-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-hidroxibutil]-1,3-dioxoisooindolin-4-il]acetamida en forma de sólido blanco (1,87 g, rendimiento del 80%):  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,61 (s, 1H), 8,75 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 7,63 (t,  $J$  = 7,6 Hz, 1H), 7,47 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 1H), 7,06 (m, 2H), 6,83-6,80 (m, 1H), 5,58-5,51 (dd,  $J$  = 4,2 y 11,7 Hz, 1H), 4,11 (q,  $J$  = 7,0 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,80-3,73 (m, 1H), 2,92-2,80 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,12-2,01 (m, 1H), 1,45 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 3H), 1,29 (t,  $J$  = 6,1 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170,39, 169,21, 167,96, 149,01, 148,17, 137,36, 135,86, 131,61, 131,19, 124,75, 120,35, 117,95, 115,30, 112,90, 111,13, 64,88, 64,39, 55,88, 51,32, 39,92, 24,93, 23,77, 14,74.

### Ejemplo 27

#### *N-[2-[1R-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-oxobutil]-1,3-dioxoisooindolin-4-il]acetamida*

20 Una mezcla de N-[2-[1R-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-hidroxibutil]-1,3-dioxoisooindolin-4-il]acetamida (1,8 g, 4,2 mmol), clorocromato de piridinio (1,44 g, 6,62 mmol) y celite (0,7 g) en cloruro de metileno (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se lavó con agua, salmuera, se secó y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, cloruro de metileno:acetato de etilo 9:1) para obtener N-[2-[1R-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-oxobutil]-1,3-dioxoisooindolin-4-il]acetamida en forma de sólido blanco:  $P_f$  81-83°C;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,52 (s, 1H), 8,71 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (t,  $J$  = 7,6 Hz, 1H), 7,45 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 1H), 7,06-7,03 (m, 2H), 6,83 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 1H), 5,73-5,67 (dd,  $J$  = 5,2 y 9,9 Hz, 1H), 4,12 (q,  $J$  = 7,0 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,46 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  205,17, 170,02, 169,14, 167,84, 149,14, 148,35, 137,34, 135,79, 131,29, 131,20, 124,65, 119,97, 117,88, 115,25, 112,48, 111,29, 64,39, 55,89, 49,92, 44,78, 30,13, 24,92, 14,70; Anál. Calc. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$ : C, 65,08; H, 5,70; N, 6,60. Hallado: C, 65,10; H, 5,68; N, 6,45.

### Ejemplo 28

#### *N-[2-[1S-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-hidroxibutil]-1,3-dioxoisooindolin-4-il]acetamida*

35 Una mezcla de S-4-amino-4-(3-etoxi-4-metoxifenil)butan-2-ol (1,5 g, 5,44 mmol), anhídrido 3-acetaminoftálico (1,11 g, 5,44 mmol) y trietilamina (0,55 g, 5,44 mmol) en dimetilformamida (20 ml) se calentó a 80-90°C durante 7 horas. La mezcla se concentró al vacío hasta conseguir un aceite. El aceite se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera, se secó y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, cloruro de metileno:acetato de etilo 8:2) para obtener N-[2-[1S-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-hidroxibutil]-1,3-dioxoisooindolin-4-il]acetamida en forma de sólido blanco (1,81 g, rendimiento del 78%):  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,54-9,52 (d, 1H), 8,76-8,70 (m, 1H), 7,66-7,58 (m, 1H), 7,49-7,43 (m, 1H), 7,12-7,05 (m, 2H), 6,85-6,80 (m, 1H), 5,58-5,43 (m, 1H), 4,16-4,04 (q, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,80-3,74 (m, 1H), 2,95-2,82 (m, 1H), 2,57-2,44 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,47 (t, 3H), 1,25 (d, 3H).

### Ejemplo 29

#### *N-[2-[1S-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-oxobutil]-1,3-dioxoisooindolin-4-il]acetamida*

50 Una mezcla de N-[2-[1S-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-hidroxibutil]-1,3-dioxoisooindolin-4-il]acetamida (1,79 g, 4,2 mmol), clorocromato de piridinio (1,43 g, 6,63 mmol) y celite (0,7 g) en cloruro de metileno (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se lavó con agua, salmuera, se secó y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, cloruro de metileno:acetato de etilo 9:1) para obtener N-[2-[1S-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-oxobutil]-1,3-dioxoisooindolin-4-il]acetamida en forma de sólido blanco (1,43 g, rendimiento del 79%):  $P_f$  80-82°C;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,52 (s, 1H), 8,71 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (t,  $J$  = 7,5 Hz, 1H), 7,46 (d,  $J$  = 7,3 Hz, 1H), 7,06-7,03 (m, 2H), 6,83 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 1H), 5,73-5,67 (dd,  $J$  = 5,2 y 9,9 Hz, 1H), 4,11 (q,  $J$  = 7,0 Hz, 2H), 4,04-3,93 (dd,  $J$  = 10,0 y 18,1 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,28-3,19 (dd,  $J$  = 5,3 y 18,1 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,46 (t,  $J$  = 7,1 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  205,19, 170,04, 169,16, 167,86, 149,16, 148,36, 137,36, 135,80, 131,31, 131,22, 124,67, 119,99, 117,90, 115,27, 112,49, 111,30, 64,41, 55,90, 49,93, 44,80, 30,15, 24,94, 14,72; Anál. Calc. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$ : C, 65,08; H, 5,70; N, 6,60. Hallado: C, 65,05; H, 5,77; N, 6,61.

### Ejemplo 30

#### *4-Amino-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-hidroxibutil] isoindolina-1,3-diona*

65 Una mezcla de hidrocloruro de 4-amino-4-(3-etoxi-4-metoxifenil)butan-2-ol (1,0 g, 3,63 mmol), 3-amino-N-etoxy-carbonilftalimida (0,85 g, 3,63 mmol) y trietilamina (2,37 g, 3,63 mmol) en dimetilformamida (15 ml) se calentó hasta

## ES 2 282 147 T3

80-90°C durante 16 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se agitó con cloruro de metileno (10 ml). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró y purificó mediante cromatografía (gel de sílice, cloruro de metileno:acetato de etilo 8:2) para obtener 4-amino-2-[1-(3-etoxy-4-metoxifenil)-3-hidroxibutil]isoindolina-1,3-diona en forma de sólido blanco (0,72 g, rendimiento del 52%):  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,41-7,35 (m, 1H), 7,11-7,05 (m, 3H), 6,83-6,80 (m, 2H), 5,54-5,48 (dd,  $J$  = 4,1 y 11,8 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,10 (q, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,77 (m, 1H), 2,88-2,77 (m, 1H), 2,07-1,00 (m, 1H), 1,67 (s, 1H), 1,45 (t, 3H), 1,27 (d, 3H).

### Ejemplo 31

#### 10 4-Amino-2-[1-(3-etoxy-4-metoxifenil)-3-oxobutil]isoindolina-1,3-diona

Una mezcla de 4-amino-2-[1-(3-etoxy-4-metoxifenil)-3-hidroxibutil]isoindolina-1,3-diona (0,7 g, 1,82 mmol), clorrocromato de piridinio (0,79 g, 3,64 mmol) y celite (0,6 g) en cloruro de metileno (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se lavó con agua, salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, cloruro de metileno:acetato de etilo 95:5) para obtener 4-amino-2-[1-(3-etoxy-4-metoxifenil)-3-oxobutil]isoindolina-1,3-diona en forma de sólido blanco (0,49 g, rendimiento del 71%):  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,38-7,31 (t,  $J$  = 7,3 Hz, 1H), 7,08-7,05 (m, 3H), 6,81-6,77 (m, 2H), 5,74-5,67 (dd,  $J$  = 5,9 y 9,4 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,11 (q,  $J$  = 7,0, 2H), 3,98-3,87 (dd,  $J$  = 9,5 y 17,8 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,33-3,23 (dd,  $J$  = 5,6 y 17,7 Hz, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,44 (t,  $J$  = 6,9 Hz, 3H).

### Ejemplo 32

#### 2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-3-oxobutil]-4-pirrolilisoindolina-1,3-diona

Una mezcla de 4-amino-2-[1-(3-etoxy-4-metoxifenil)-3-oxobutil]isoindolina-1,3-diona (0,35 g, 0,92 mmol) y 2,5-dimetoxitetrahidrofurano (0,12 g, 0,92 mmol) en ácido acético glacial (5 ml) se sometió a reflujo durante 1 hora. La mezcla se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio saturado, agua, salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, cloruro de metileno:acetato de etilo 95:5) hasta conseguir 2-[1-(3-etoxy-4-metoxifenil)-3-oxobutil]-4-pirrolilisoindolina-1,3-diona en forma de sólido amarillo (0,27 g, rendimiento del 69%):  $P_f$  93-95°C;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,77-7,55 (m, 3H), 7,14-7,08 (m, 4H), 6,80 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 1H), 6,39-6,37 (m, 2H), 5,77-5,71 (dd,  $J$  = 5,5 y 9,8 Hz, 1H), 4,10 (q,  $J$  = 7,0 Hz, 1H), 4,05-3,93 (dd,  $J$  = 9,8 y 18,0 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,31-3,22 (dd,  $J$  = 5,4 y 18,0 Hz, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,44 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  205,27, 167,27, 166,13, 149,09, 148,25, 138,39, 135,11, 133,99, 131,39, 129,92, 122,06, 121,28, 120,74, 120,29, 112,69, 111,28, 110,66, 64,38, 55,89, 50,16, 44,69, 30,13, 14,69; Anál. Calc. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$ : C, 69,43; H, 5,59; N, 6,48. Hallado: C, 69,49; H, 5,65; N, 6,33.

### Ejemplo 33

#### 2-Cloro-N-[2-[1-(3-etoxy-4-metoxifenil)-3-oxobutil]-1,3-dioxoindol-4-il]acetamida

Una mezcla de 4-amino-2-[1-(3-etoxy-4-metoxifenil)-3-oxobutil]isoindolina-1,3-diona (0,9 g, 2,34 mmol) y cloruro de cloroacetilo (0,29 g, 2,57 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se calentó sometida a reflujo durante 10 minutos. La mezcla se concentró al vacío para obtener 2-cloro-N-[2-[1-(3-etoxy-4-metoxifenil)-3-oxobutil]-1,3-dioxoindolin-4-il]acetamida (1,07 g, rendimiento del 100%);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,56 (s, 1H), 8,71 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 7,66 (t,  $J$  = 7,6 Hz, 1H), 7,53 (d,  $J$  = 7,3 Hz, 1H), 7,09-7,05 (m, 2H), 6,82 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 5,75-5,69 (dd,  $J$  = 5,3 y 9,8 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,12 (q,  $J$  = 7,1 Hz, 2H), 4,04-3,93 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,31-3,21 (dd,  $J$  = 5,2 y 18,0 Hz, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,45 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 3H).

### Ejemplo 34

#### 50 Hidrocloruro de 2-(dimetilamino)-N-[2-[1-(3-etoxy-4-metoxifenil)-3-oxobutil]-1,3-dioxoindolin-4-il]acetamida

Una mezcla de 2-cloro-N-[2-[1-(3-etoxy-4-metoxifenil)-3-oxobutil]-1,3-dioxoindolin-4-il]acetamida (1,07 g, 2,34 mmol) y N,N-dimetilamina (2,0 M en metanol, 3,5 ml, 7,0 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El solvente se eliminó al vacío hasta obtener un aceite. El aceite se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, cloruro de metileno:acetato de etilo 7:3) para obtener un sólido blanco. A la solución del sólido en acetato de etilo (10 ml) se añadió ácido clorhídrico en éter (1 N, 4 ml). La suspensión se filtró y se lavó con éter para obtener hidrocloruro de 2-(dimetilamino)-N-[2-[1-(3-etoxy-4-metoxifenil)-3-oxobutil]-1,3-dioxoindolin-4-il]acetamida en forma de sólido blanco (0,52 g, rendimiento del 44%):  $P_f$  100-102°C;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10,63 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 8,21 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 1H), 7,84 (t,  $J$  = 7,7 Hz, 1H), 7,67 (d,  $J$  = 7,3 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,89 (s, 2H), 5,63-5,57 (dd,  $J$  = 6,0 y 8,8 Hz, 1H), 4,19 (b, 2H), 3,99 (q,  $J$  = 6,9 Hz, 2H), 3,77-3,67 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,52-3,42 (dd,  $J$  = 6,1 y 18,1 Hz, 1H), 2,84 (s, 6H), 2,12 (s, 3H), 1,30 (t,  $J$  = 6,9 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  205,81, 167,32, 167,14, 164,84, 148,49, 147,76, 135,85, 134,29, 131,74, 131,48, 127,70, 119,48, 119,27, 119,09, 112,19, 111,76, 63,76, 58,32, 55,48, 48,90, 44,27, 43,47, 29,87, 14,69; Anál. Calc. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_6\text{Cl}$ : C, 59,58; H, 6,00; N, 8,34; Cl, 7,03. Hallado: C, 59,18; H, 6,03; N, 8,14; Cl, 6,68.

## ES 2 282 147 T3

### Ejemplo 35

#### *4-Amino-2-[1R-(3-etoxy-4-metoxifenil)-3-hidroxibutil]-isoindolina-1,3-diona*

5 Una mezcla de hidrocloruro de 4R-amino-4R-(3-etoxy-4-metoxifenil)butan-2-ol (4,0 g, 14,5 mmol), 3-amino-N-  
etoxi-carbonilftalimida (3,57 g, 15,2 mmol) y trietilamina (1,47 g, 14,5 mmol) en dimetilformamida (60 ml) se calentó  
hasta 80-90°C durante 16 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó  
con agua, salmuera, se secó y concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, cloruro  
10 de metileno:acetato de etilo 8:2) para obtener 4-amino-2-[1R-(3-etoxy-4-metoxifenil)-3-hidroxibutil]-isoindolina-1,3-  
diona (2,3 g, rendimiento del 41%) en forma de sólido amarillo;

### Ejemplo 36

#### *4-Amino-2-[1R-(3-etoxy-4-metoxifenil)-3-oxobutil]-isoindolina-1,3-diona*

15 Una mezcla de 4-amino-2-[1R-(3-etoxy-4-metoxifenil)-3-hidroxibutil]-isoindolina-1,3-diona (2,2 g, 5,72 mmol),  
20 clorocromato de piridinio (2,5 g, 11,44 mmol) y celite (2 g) en cloruro de metileno (110 ml) se agitó a temperatura  
ambiente durante 4 horas. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se lavó con agua, salmuera, se secó y se  
concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, cloruro de metileno:acetato de etilo 95:5) para  
25 obtener 4-amino-2-[1R-(3-etoxy-4-metoxifenil)-3-oxobutil]-isoindolina-1,3-diona (1,23 g, rendimiento del 56%) en  
forma de sólido amarillo:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,38-7,32 (m, 1H), 7,08-7,05 (m, 3H), 6,81-6,78 (m, 2H), 5,74-5,68 (dd,  
J = 5,8 y 9,3 Hz, 1H), 5,20 (b, 2H), 4,11 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,98-3,87 (dd, J = 9,5 y 17,8 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,33-  
3,23 (dd, J = 5,6 y 17,8 Hz, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,45 (t, J = 6,9 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  205,37, 169,98, 168,58,  
25 148,89, 148,22, 145,19, 135,04, 132,48, 131,96, 120,94, 119,98, 112,62, 112,54, 112,20, 111,06, 64,31, 60,36, 55,88,  
49,54, 45,08, 30,18, 14,70.

### Ejemplo 37

#### *2-[1R-(3-etoxy-4-metoxifenil)-3-oxobutil]-4-pirrolilisoindolina-1,3-diona*

30 Una mezcla de 4-amino-2-[1R-(3-etoxy-4-metoxifenil)-3-oxobutil]isoindolina-1,3-diona (0,34 g, 0,89 mmol) y 2,5-dimetoxitetrahidrofurano (0,12 g, 0,93 mmol) en ácido acético glacial (5 ml) se sometió a reflugio durante 1 hora. La  
35 mezcla se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con bicarbonato sódico saturado, agua, salmuera, se secó y se  
concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, cloruro de metileno:acetato de etilo 95:5) para  
40 obtener 2-[1R-(3-etoxy-4-metoxifenil)-3-oxobutil]-4-pirrolilisoindolina-1,3-diona (0,23 g, rendimiento del 60%) en  
forma de sólido amarillo:  $P_f$  90-92°C;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,73-7,56 (m, 3H), 7,15-7,08 (m, 4H), 6,81 (d, J = 8,8  
Hz, 1H), 6,39-6,38 (m, 2H), 5,77-5,71 (dd, J = 5,4 y 9,8 Hz, 1H), 4,10 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 4,05-3,94 (dd, J = 9,8 y  
18,1 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,31-3,22 (dd, J = 5,4 y 18,1 Hz, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,45 (t, J = 6,9 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR  
45 ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  205,28, 167,27, 166,13, 149,08, 148,24, 138,39, 135,11, 133,99, 131,38, 129,03, 122,05, 121,28, 120,75,  
120,28, 112,66, 111,26, 110,66, 64,37, 55,89, 50,15, 44,69, 30,14, 14,69; Anál. Calc. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$ : C, 69,43; H,  
5,59; N, 6,48. Hallado: C, 69,49; H, 5,65; N, 6,33.

### Ejemplo 38

#### *Hidrocloruro de 2-(dimetilamino)-N-[2-[1R-(3-etoxy-4-metoxifenil)-3-oxobutil]-1,3-dioxoisooindolin-4-il]acetamida*

50 Una mezcla de 4-amino-2-[1R-(3-etoxy-4-metoxifenil)-3-oxobutil]isoindolina-1,3-diona (0,9 g, 2,34 mmol) y clo-  
roacetil cloruro (0,29 g, 2,58 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se calentó sometida a reflugio durante 10 minutos para  
obtener 2-cloro-N-[2-[1R-(3-etoxy-4-metoxifenil)-3-oxobutil]-1,3-dioxoisooindolin-4-il]acetamida bruta, que se agitó  
55 con N,N-dimetilamina (2,0 M en metanol, 3,5 ml) en tetrahidrofurano (15 ml) a temperatura ambiente durante 16  
horas. La mezcla se concentró al vacío hasta conseguir un aceite. El aceite se purificó mediante cromatografía (gel de  
sílice, cloruro de metileno:acetato de etilo 75:25) hasta obtener un sólido blanco. Al sólido en acetato de etilo (10 ml)  
se le añadió ácido clorhídrico 1 N en éter (4 ml). La suspensión se filtró y se lavó con éter para obtener hidrocloruro  
60 de 2-(dimetilamino)-N-[2-[1R-(3-etoxy-4-metoxifenil)-3-oxobutil]-1,3-dioxoisooindolin-4-il]acetamida en forma de  
sólido blanco (0,45 g, rendimiento de %):  $P_f$  118-120°C;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10,60 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 8,16 (d,  
J = 8,2 Hz, 1H), 7,84 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,88 (s, 2H), 5,62-5,56 (dd, J = 5,9  
y 8,8 Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,98 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,77-3,66 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,51-3,41 (dd, J = 6,0 y 18,1  
Hz, 1H), 2,88 (s, 6H), 2,11 (s, 3H), 1,30 (t, J = 6,9 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  205,81, 167,18, 167,12, 164,35,  
148,49, 147,76, 135,83, 134,11, 131,78, 131,47, 128,05, 119,64, 119,42, 119,26, 112,17, 111,76, 63,76, 57,88, 55,48,  
48,90, 44,25, 43,27, 29,88, 14,70; Anál. Calc. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_6\text{Cl} + 0,27\text{ H}_2\text{O}$ : C, 59,01; H, 6,05; N, 8,26; Cl, 6,97.  
65 Hallado: C, 59,06; H, 6,09; N, 8,14; Cl, 6,97.

## Ejemplo 39

Se pueden preparar comprimidos, cada uno con un contenido de 50 mg de 2-[1-(3-etoxy-4-metoxifenil)-2-metilsulfonil-ethyl]-4,5-diaminoisoindolina-1,3-diona, de la siguiente manera:

5

Componentes (para 1000 comprimidos)

10	2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4,5-diaminoisoindolina-1,3-diona	50,0 g
15	lactosa	50,7 g
20	almidón de trigo	7,5 g
25	polietilenglicol 6000	5,0 g
30	talco	5,0 g
	estearato magnésico	1,8 g
	agua desmineralizada	c.s.

Los ingredientes sólidos en primer lugar se hacen pasar a través de un tamiz de 0,6 mm de luz de malla. Se mezclan el principio activo, la lactosa, el talco, el estearato magnésico y la mitad del almidón. La otra mitad del almidón se suspende en 40 ml de agua y se añade esta suspensión a una solución de polietilenglicol en 100 ml de agua que esté en ebullición. La pasta resultante se añade a las sustancias pulverulentas y la mezcla se granula, si es necesario con adición de agua. El granulado se seca durante toda la noche a 35°C, se hace pasar a través de un tamiz de 1,2 mm de luz de malla y se comprime para formar los comprimidos de aproximadamente 6 mm de diámetro que son cóncavos por ambas caras.

## Ejemplo 40

Se pueden preparar comprimidos, cada uno con un contenido de 100 mg de 7-[1-(3-etoxy-4-metoxifenil)-2-metilsulfonil-ethyl]-3-pirrolino[3,4-e]benzimidazol-6,8-diona, de la siguiente manera:

40

Componentes (para 1000 comprimidos)

45	7-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-3-pirrolino[3,4-e]benzimidazol-6,8-diona	100,0 g
	lactosa	100,0 g
50	almidón de trigo	47,0 g
	estearato magnésico	3,0 g

Todos los ingredientes sólidos en primer lugar se hacen pasar por un tamiz de 0,6 mm de luz de malla. A continuación, se mezclan el principio activo, la lactosa, el estearato magnésico y la mitad del almidón. La otra mitad del almidón se suspende en 40 ml de agua y esta suspensión se añade a una solución de 100 ml de agua que esté en ebullición. La pasta resultante se añade a las sustancias pulverulentas y la mezcla se granula, si es necesario con adición de agua. El granulado se seca durante toda la noche a 35°C, se hace pasar a través de un tamiz de 1,2 mm de luz de malla y se comprime para formar los comprimidos de aproximadamente 6 mm de diámetro que son cóncavos por ambas caras.

60

65

## ES 2 282 147 T3

### Ejemplo 41

Se pueden preparar comprimidos masticables, cada uno con un contenido de 75 mg de 2-[1-(3-etoxy-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletíl]-3-pirrolino[3,4-f]quinoxalina-1,3-diona, de la siguiente manera:

5	<u>Componentes (para 1000 comprimidos)</u>	
10	2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletíl]-3-pirrolino[3,4-f]quinoxalina-1,3-diona . . . . .	75,0 g
15	manitol . . . . .	230,0 g
20	lactosa . . . . .	150,0 g
25	talco . . . . .	21,0 g
30	glicina . . . . .	12,5 g
35	ácido esteárico . . . . .	10,0 g
40	sacarina . . . . .	1,5 g
45	solución de gelatina al 5% . . . . .	c.s.

Todos los ingredientes sólidos en primer lugar se hacen pasar por un tamiz de 0,25 mm de luz de malla. El manitol y la lactosa se mezclan, se granulan con la adición de la solución de gelatina, se hacen pasar por un tamiz de 2 mm de luz de malla, se secan a 50°C y de nuevo se hacen pasar por un tamiz de 1,7 mm de luz de malla. El 2-[1-(3-etoxy-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletíl]-3-pirrolino[3,4-f]quinoxalina-1,3-diona, 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 rigurosamente y se comprime para formar comprimidos de aproximadamente 10 mm de diámetro que son cóncavos por ambas caras y tienen un surco de rotura en la cara superior.

### Ejemplo 42

Se pueden preparar comprimidos, cada uno con un contenido de 10 mg de N-[2-[1-(3-etoxy-4-metoxifenil)-3-oxobutil]-1,3-dioxoisooindolin-4-il]acetamida, de la siguiente manera:

40	<u>Componentes (para 1000 comprimidos)</u>	
45	N-[2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-3-oxobutil]-1,3-dioxoisooindolin-4-il]acetamida . . . . .	10,0 g
50	lactosa . . . . .	328,5 g
55	almidón de maíz . . . . .	17,5 g
60	polietilenglicol 6000 . . . . .	5,0 g
65	talco . . . . .	25,0 g
70	estearato magnésico . . . . .	4,0 g
75	agua desmineralizada . . . . .	c.s.

En primer lugar, se hacen pasar los ingredientes sólidos a través de un tamiz de 0,6 mm de luz de malla. Entonces el principio activo imida, la lactosa, el talco, el estearato magnésico y la mitad del almidón se mezclan bien. La otra mitad del almidón se suspende en 65 ml de agua y esta suspensión se añade a una solución de polietilenglicol en 260 ml de agua. La pasta resultante se añade a las sustancias pulverulentas, y todo se mezcla y se granula, si es necesario con adición de agua. El granulado se seca durante toda la noche a 35°C, se hace pasar a través de un tamiz de 1,2 mm de luz de malla y se comprime para formar los comprimidos de aproximadamente 10 mm de diámetro que son cóncavos por ambas caras y tienen un surco de rotura en la cara superior.

## ES 2 282 147 T3

### Ejemplo 43

Se pueden preparar cápsulas de gelatina rellenas en seco, cada una con un contenido de 100 mg de N-[2-[1R-(3-*etoxi*-4-metoxifenil)-3-oxobutil]-1,3-dioxoisooindolin-4-il]acetamida de la siguiente manera:

5

#### Componentes (para 1000 comprimidos)

10	N-[2-[1R-(3- <i>etoxi</i> -4-metoxifenil)-3-oxobutil]-1,3-dioxoisooindolin-4-il]acetamida . . . . .	100,0 g
15	celulosa microcristalina . . . . .	30,0 g
20	lauril sulfato de sodio . . . . .	2,0 g
25	estearato magnésico . . . . .	8,0 g

El lauril sulfato de sodio se tamiza sobre la N-[2-[1R-(3-*etoxi*-4-metoxifenil)-3-oxobutil]-1,3-dioxoisooindolin-4-il]acetamida a través de un tamiz de 0,2 mm de luz de malla y los dos componentes se mezclan bien durante 10 minutos. Entonces se añade la celulosa microcristalina a través de un tamiz de 0,9 mm de luz de malla y de nuevo todo se mezcla bien durante 10 minutos. Finalmente, el estearato magnésico se añade a través de un tamiz de 0,8 mm de luz de malla y, después de mezclar durante 3 minutos más, la mezcla se introduce en fracciones de 140 mg cada una en cápsulas de gelatina rellenas en seco del tamaño 0 (alargado).

30

### Ejemplo 44

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

35

30	Hidrocloruro de 2-(dimetilamino)-N-[2-[1-(3- <i>etoxi</i> -4-metoxifenil)-3-oxobutil]-1,3-dioxoisooindolin-4-il]-acetamida . . . . .	5,0 g
35	cloruro de sodio . . . . .	22,5 g
40	tampón fosfato pH 7,4 . . . . .	300,0 g
45	agua desmineralizada . . . . .	hasta 2500,0 ml

Se disuelve hidrocloruro de 2-(dimetilamino)-N-[2-[1-(3-*etoxi*-4-metoxifenil)-3-oxobutil]-1,3-dioxoisooindolin-4-il]-acetamida en 1000 ml de agua y se filtra a través de un microfiltro. La solución tampón se añade y toda la mezcla se lleva hasta 2500 ml con agua. Para preparar las unidades de dosificación, se introducen fracciones de 1,0 o 2,5 ml cada una en ampollas de vidrio (cada una conteniendo respectivamente 2,0 o 5,0 ml de imida).

50

### Ejemplo 45

#### *Ciclopentil-N-[2-[1-(3-*etoxi*-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-1,3-dioxoisooindolin-4-il]carboxamida*

55

Una mezcla de 2-[1-(3-*etoxi*-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-4-aminoisoindolina-1,3-diona (0,85 g, 2,0 mmol) y cloruro de ciclopentanocarbonil (0,8 ml, 6,6 mmol) se calentó durante 30 minutos. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se añadió metanol (10 ml) a la mezcla. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. La suspensión resultante se filtró hasta obtener un sólido. Este sólido se agitó en éter (10 ml) durante 1 hora. La suspensión se filtró y se lavó con éter para obtener ciclopentil-N-[2-[1-(3-*etoxi*-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-1,3-dioxoisooindolin-4-il]carboxamida en forma de sólido blanco (400 mg, rendimiento del 38%):  $P_{\text{t}}$ , 134-136°C;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,49 (t,  $J$  = 6,9 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,57-2,06 (m, 8H,  $\text{C}_5\text{H}_8$ ), 2,76-2,83 (m, 1H,  $\text{CH}$ ), 2,87 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,75 (dd,  $J$  = 4,6, 14,4 Hz, 1H,  $\text{CHH}$ ), 3,87 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4,12 (q,  $J$  = 7,0 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4,56 (dd,  $J$  = 10,3, 14,4 Hz, 1H,  $\text{CHH}$ ), 5,88 (dd,  $J$  = 4,5, 10,3 Hz, 1H,  $\text{NCH}$ ), 6,84-6,87 (m, 1H, Ar), 7,10-7,14 (m, 2H, Ar), 7,48 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 1H, Ar), 7,66 (t,  $J$  = 7,5 Hz, 1H, Ar), 8,79 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H, Ar), 9,54 (s, 1H, NH);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14,61, 25,81, 30,19, 30,23, 41,57, 47,14, 48,6, 554,62, 55,88, 64,47, 111,42, 112,41, 115,08, 117,92, 120,29, 124,98, 129,28, 130,98, 136,02, 137,89, 148,58, 149,71, 167,53, 169,48, 175,45; Anál. Calc. para  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_7\text{S} + 0,1 \text{H}_2\text{O}$ : C, 60,47; H, 5,89; N, 5,42;  $\text{H}_2\text{O}$ , 0,35. Hallado: C, 60,22; H, 5,67; N, 5,44;  $\text{H}_2\text{O}$ , 0,24.

65

## Ejemplo 46

*3-(Dimetilamino)-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il}propanamida*

5 Una mezcla de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-4-aminoisoindolina-1,3-diona (0,80 g, 1,9 mmol) y cloruro de 2-bromopropionilo (0,8 ml, 7,9 mmol) se calentó a 100°C durante 30 minutos. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se añadió metanol (10 ml) a la mezcla. El solvente se eliminó al vacío hasta obtener un aceite. El aceite se agitó en éter (10 ml) durante 1 día. La suspensión resultante se filtró y el sólido se lavó con éter para obtener 3-(bromo)-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il}propanamida en forma de sólido amarillo (0,84 g, rendimiento del 80%). Una fracción del bromuro aislado (620 mg, 1,2 mmol) se agitó con dimetilamina (2 ml, 2 M en metanol, 4 mmol) a temperatura ambiente durante 3 horas. La suspensión resultante se filtró y se lavó con éter para obtener el producto bruto en forma de sólido amarillo. El sólido se purificó por cromatografía en columna para obtener 3-(dimetilamino)-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il}propanamida en forma de sólido blanco (180 mg, rendimiento del 30%):  
10  $P_f$ , 163–165°C;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1,47 (t,  $J$  = 6,9 Hz, 3H,  $CH_3$ ), 2,38 (s, 6H,  $CH_3$ ), 2,59 (t,  $J$  = 5,7 Hz, 2H,  $CH_2$ ), 2,70 (t,  $J$  = 5,9 Hz, 2H,  $CH_2$ ), 2,82 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3,78–3,85 (m, 1H,  $CHH$ ), 3,86 (s, 3H,  $CH_3$ ), 4,10 (q,  $J$  = 7,0 Hz, 2H,  $CH_2$ ), 4,49 (dd,  $J$  = 9,8, 14,6 Hz, 1H,  $CHH$ ), 5,86 (dd,  $J$  = 4,9, 9,7 Hz, 1H,  $NCH$ ), 6,82–6,85 (m, 1H, Ar), 7,10–7,13 (m, 2H, Ar), 7,48 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 1H, Ar), 7,63 (t,  $J$  = 7,5 Hz, 1H, Ar), 8,82 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H, Ar), 11,36 (s, 1H,  $NH$ );  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  14,62, 34,85, 41,49, 44,65, 48,74, 54,31, 55,01, 55,88, 64,44, 111,43, 112,52, 115,99,  
15 20 117,93, 120,39, 120,08, 129,52, 131,42, 135,59, 137,33, 148,55, 149,67, 168,00, 168,16, 171,86; Anál. Calc. para  $C_{25}H_{31}N_3O_7S$ : C, 58,01; H, 6,04; N, 8,12. Hallado: C, 57,75; H, 5,86; N, 7,91.

## Ejemplo 47

*Hidrocloruro de 2-(dimetilamino)-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il}propanamida*

## Paso 1

25 Una solución de 4-amino-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]isoindolina-1,3-diona (500 mg, 1,2 mmol) y bromuro de 2-bromopropionilo (0,140 ml, 1,3 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió una cantidad adicional de bromuro de 2-bromopropionilo de 0,1 ml (1 mol) y la mezcla se agitó durante la noche. A la mezcla se añadió salmuera (4 ml), bicarbonato de sodio (saturado, 10 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó al vacío hasta obtener un aceite amarillo. El aceite se suspendió en éter (10 ml). La suspensión resultante se filtró y el sólido se lavó con éter para obtener 2-bromo-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il}propanamida en forma de sólido blanco (500 mg, rendimiento del 76%):  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1,46 (t,  $J$  = 6,9 Hz, 3H,  $CH_3$ ), 1,97 (d,  $J$  = 6,9 Hz, 3H,  $CH_3$ ), 2,86 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3,75 (dd,  $J$  = 4,5, 14,4 Hz, 1H,  $CHH$ ), 3,85 (s, 3H,  $CH_3$ ), 4,49–4,59 (m, 2H,  $CHH$ ,  $CH$ ), 4,09 (q,  $J$  = 6,9 Hz, 2H,  $CH_2$ ), 5,87 (dd,  $J$  = 4,4, 10,3 Hz, 1H,  $NCH$ ), 6,82–6,85 (m, 1H, Ar), 7,09–7,13 (m, 2H, Ar), 7,53 (d,  $J$  = 7,3 Hz, 1H, Ar), 7,68 (t,  $J$  = 7,5 Hz, 1H, Ar), 8,73 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H, Ar), 10,19 (s, 1H,  $NH$ );  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  14,61, 22,42, 41,54, 43,78, 48,67, 54,44, 55,87, 64,45, 111,39, 112,30, 116,10, 116,79, 120,35, 124,76, 129,14, 131,13, 136,02, 136,82, 148,55, 149,70, 167,28, 168,42, 169,11.

## Paso 2

45 A una suspensión de 2-bromo-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il}propanamida (500 mg, 0,9 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se le añadió dimetilamina en metanol (1,5 ml, 2 M, 3,0 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 días. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno (50 ml) y hidrógeno carbonato de sodio (25 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (25 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se eliminó al vacío hasta obtener un aceite. A una solución del aceite en acetato de etilo (20 ml) se añadió ácido clorhídrico en éter (1,5 ml, ácido clorhídrico 1 N, 1,5 mmol). La suspensión resultante se filtró y se lavó con acetato de etilo (10 ml) para obtener hidrocloruro de 2-(dimetilamino)-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il}propanamida en forma de sólido amarillo (290 mg, rendimiento del 58%):  $P_f$ , 138–140°C;  $^1H$  NMR ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  1,32 (t,  $J$  = 6,9 Hz, 3H,  $CH_3$ ), 1,56 (brs, 3H,  $CH_3$ ), 2,83 (brs, 6H,  $CH_3$ ), 3,01 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3,73 (s, 3H,  $CH_3$ ), 4,02 (q,  $J$  = 6,9 Hz, 2H,  $CH_2$ ), 4,15 (dd,  $J$  = 4,4, 14,2 Hz, 1H,  $CHH$ ), 4,27 (s, 1H,  $CH$ ), 4,34 (dd,  $J$  = 10,6, 14,3 Hz, 1H,  $CHH$ ), 5,78 (dd,  $J$  = 4,3, 10,3 Hz, 1H,  $NCH$ ), 6,91–6,99 (m, 2H, Ar), 7,72 (d,  $J$  = 7,1 Hz, 1H, Ar), 7,87 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 1H, Ar), 8,14 (m, 1H, Ar), 10,4 (brs, 1H,  $HCl$ ), 10,71 (s, 1H,  $NH$ );  $^{13}C$  NMR ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  13,42, 14,67, 41,07, 41,47, 47,31, 52,98, 55,51, 52,74, 63,84, 111,75, 112,31, 119,70, 120,16, 128,92, 129,47, 131,80, 134,05, 135,87, 147,87, 148,91, 166,66, 166,86, 167,65, 168,53; Anál. Calc. para  $C_{25}H_{31}N_3O_7S + 1,1 HCl + 0,6 H_2O$ : C, 52,82; H, 5,90; N, 7,39; Cl, 6,86;  $H_2O$ , 1,90. Hallado: C, 52,57; H, 5,77; N, 7,10; Cl, 6,90;  $H_2O$ , 1,47.

## Ejemplo 48

*Hidrocloruro de N-[2-[(1R)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il]-2-(dimetilamino)acetamida*

Una mezcla de N-[2-[(1R)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il]-2-cloro-acetamida (0,70 g, 1,41 mmol) y dimetilamina en tetrahidrofurano (2,4 ml, 2 N, 4,8 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se eliminó al vacío hasta obtener un aceite. El aceite se agitó en etanol (5 ml). La suspensión se filtró y se lavó con etanol hasta obtener un sólido blanco. A la solución del sólido en acetato de etilo (5 ml) se añadió ácido clorhídrico en éter (1,5 ml, 1 N). La suspensión resultante se filtró y el sólido se lavó con éter para obtener hidrocloruro de N-[2-[(1R)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il]-2-(dimetilamino)acetamida en forma de sólido amarillo (480 mg, rendimiento del 63%):  $P_f$ , 192-194°C;  $^1H$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1,33 (t,  $J$  = 6,9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,87 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 3,03 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,74 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,02 (q,  $J$  = 7,0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,16 (dd,  $J$  = 4,2, 14,3 Hz, 1H, CHH), 4,25 (brs, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,34 (dd,  $J$  = 10,8, 14,4 Hz, 1H, CHH), 5,79 (dd,  $J$  = 4,2, 10,4 Hz, 1H, NCH), 6,92-6,99 (m, 2H, Ar), 7,08 (s, 1H, Ar), 7,69 (d,  $J$  = 7,3 Hz, 1H, Ar), 7,88 (d,  $J$  = 7,7 Hz, 1H, Ar), 8,21-8,27 (m, 1H, Ar), 10,29 (s, 1H, HCl), 10,64 (s, 1H, NH);  $^{13}C$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  14,65, 41,04, 43,36, 47,23, 52,86, 55,51, 58,09, 63,86, 111,79, 112,39, 119,22, 119,68, 127,78, 127,99, 129,42, 131,76, 134,25, 134,34, 135,95, 147,87, 148,92, 164,60, 166,79; Anál. Calc. para C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S + 1 HCl: C, 53,38; H, 5,60; N, 7,78; Cl, 6,56. Hallado: C, 53,52; H, 5,70; N, 7,61; Cl, 6,44.

## Ejemplo 49

*Hidrocloruro de N-[2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il]-2-(dimetilamino)acetamida*

Una mezcla de N-[2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il]-2-cloro-acetamida (1,79 g, 3,61 mmol) y dimetilamina en tetrahidrofurano (6,1 ml, 2 N, 12,2 mmol) en acetonitrilo (17 ml) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se eliminó al vacío para obtener un aceite. El aceite se agitó en etanol (10 ml). La suspensión resultante se filtró y el sólido se lavó con etanol hasta obtener un sólido blanco. El sólido se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, cloruro de metileno:acetato de etilo 1:3) para obtener un sólido blanco (900 mg, rendimiento del 50%). A este sólido en acetato de etilo (10 ml) se añadió ácido clorhídrico en éter (2,6 ml, 1 N). después de 5 minutos, se añadió éter (10 ml) a la solución hasta obtener una suspensión. La suspensión se filtró y el sólido se lavó con éter para obtener hidrocloruro de N-[2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il]-2-(dimetilamino)acetamida en forma de sólido amarillo (830 mg, rendimiento del 86%):  $P_f$ , 202-204°C;  $^1H$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1,33 (t,  $J$  = 6,9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,87 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 3,03 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,74 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,02 (q,  $J$  = 7,0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,16 (dd,  $J$  = 4,2, 14,3 Hz, 1H, CHH), 4,25 (brs, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,34 (dd,  $J$  = 10,8, 14,4 Hz, 1H, CHH), 5,79 (dd,  $J$  = 4,2, 10,4 Hz, 1H, NCH), 6,92-6,99 (m, 2H, Ar), 7,08 (s, 1H, Ar), 7,69 (d,  $J$  = 7,3 Hz, 1H, Ar), 7,88 (d,  $J$  = 7,7 Hz, 1H, Ar), 8,21-8,27 (m, 1H, Ar), 10,29 (s, 1H, HCl), 10,64 (s, 1H, NH);  $^{13}C$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  14,65, 41,04, 43,36, 47,23, 52,86, 55,51, 58,09, 63,86, 111,79, 112,39, 119,22, 119,68, 127,78, 127,99, 129,42, 131,76, 134,25, 134,34, 135,95, 147,87, 148,92, 164,60, 166,79; Anál. Calc. para C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S + 1 HCl + 0,6 H<sub>2</sub>O: C, 52,33; H, 5,71; N, 7,63; Cl, 6,44; H<sub>2</sub>O, 1,96. Hallado: C, 52,46; H, 5,63; N, 7,46; Cl, 6,43, H<sub>2</sub>O, 2,16.

## Ejemplo 50

*Hidrocloruro de 4-[3-[(dimetilamino)metil]pirrolil]-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]isoindolina-1,3-diona*

Una mezcla de 1-[2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il]pirrolo-3-carbaldehido (0,840 g, 1,69 mmol), dimetilamina en tetra-hidrofurano (2,6 ml, 2 N, 5,2 mmol), y tamiz molecular en cloruro de metileno (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se refrigeró hasta 0°C. A la mezcla se añadió metanol (10 ml), y borohidruro sódico (32 mg, 0,84 mmol). Después de 1,5 horas, la suspensión se filtró a través de una almohadilla de sulfato de magnesio. La almohadilla se sulfato de magnesio se lavó con cloruro de metileno (50 ml). El filtrado se lavó con cloruro de amonio (acuoso) (saturado, 50 ml). El solvente se eliminó al vacío hasta obtener un aceite. El aceite se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y ácido clorhídrico (100 ml, 1 N). La fase orgánica se separó y se realizaron extracciones con ácido clorhídrico 1 N (2 x 100 ml). Las fases acuosas se lavaron conjuntamente con acetato de etilo (30 ml), y entonces se realizaron extracciones con cloruro de metileno (3 x 50 ml). Las fases de cloruro de metileno se juntaron y se concentraron hasta obtener un sólido. El sólido se suspendió en isopropanol (15 ml). La suspensión se filtró y el sólido se lavó con etanol y entonces se secó para obtener hidrocloruro de 4-[3-[(dimetilamino)metil]pirrolil]-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]isoindolina-1,3-diona en forma de sólido blanco (370 mg, rendimiento del 39%):  $P_f$ , 158-160°C;  $^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1,46 (t,  $J$  = 6,9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,78 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,89 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,69 (dd,  $J$  = 4,2, 14 Hz, 1H, CHH), 3,84 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,04-4,12 (m, 4H, CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>), 4,59 (dd,  $J$  = 11, 14 Hz, 1H, CHH), 5,89 (dd,  $J$  = 4,2, 11 Hz, 1H, NCH), 6,50-6,52 (m, 1H, Ar), 6,83 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H, Ar), 7,08-7,14 (m, 3H, Ar), 7,47 (brs, 1H, Ar), 7,63-7,67 (m, 1H, Ar), 7,75-7,83 (m, 2H, Ar), 12,46 (brs, 1H, CHH);  $^{13}C$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  14,63, 41,37, 41,42, 41,58, 48,67, 53,86, 54,16, 55,87, 64,48, 111,39, 112,20, 112,45, 112,58, 120,42, 121,59, 121,95, 123,10, 124,95, 128,97, 130,24, 133,68, 135,72, 137,37, 148,53, 149,72, 165,51, 166,69; Anál. Calc. para C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S + 1 HCl + 0,8 H<sub>2</sub>O: C, 56,25; H, 5,87; N, 7,29; Cl, 6,15; H<sub>2</sub>O, 2,50. Hallado: C, 56,51; H, 5,78; N, 7,08; Cl, 6,05, H<sub>2</sub>O, 2,63.

## ES 2 282 147 T3

### Ejemplo 51

#### *Ciclopropil-N-[2-[(1S)-1-(3-etoxy-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-1,3-dioxoisooindolin-4-il]carboxamida*

Una mezcla agitada de 2-[(1S)-1-(3-etoxy-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-4-aminoisoindolina-1,3-diona (1,3 g, 3,1 mmol) y cloruro de carbonilo ciclopropano (3 ml) se calentó sometida a refluro durante 45 minutos. A la mezcla refrigerada se añadió metanol (10 ml) a 0°C y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El solvente se eliminó al vacío hasta obtener un aceite. El aceite se agitó en etanol (10 ml) durante 2 horas hasta obtener una suspensión. La suspensión se filtró y el sólido se lavó con etanol para obtener ciclopropil-N-[2-[(1S)-1-(3-etoxy-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-1,3-dioxoisooindolin-4-il]carboxamida en forma de sólido blanco (1,3 g, rendimiento del 86%);  $P_f$ , 140-141°C;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  0,92-0,99 (m, 2H, 2CHH), 1,11-1,17 (m, 2H, 2CHH), 1,48 (t,  $J$  = 6,9 Hz, 3H,  $CH_3$ ), 1,61-1,71 (m, 1H, CH), 2,88 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3,75 (dd,  $J$  = 4,4, 14,3 Hz, 1H, CHH), 3,86 (s, 3H,  $CH_3$ ), 4,12 (q,  $J$  = 7,1 Hz, 2H,  $CH_2$ ), 4,57 (dd,  $J$  = 10,4, 14,3 Hz, 1H, CHH), 5,89 (dd,  $J$  = 4,4, 10,3 Hz, 1H, NCH), 6,84-6,88 (m, 1H, Ar), 7,11-7,15 (m, 2H, Ar), 7,48 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 1H, Ar), 7,65 (t,  $J$  = 7,4 Hz, 1H, Ar), 8,76 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H, 30 Ar), 9,69 (s, 1H, NH);  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  8,71, 14,62, 16,16, 41,58, 48,59, 54,60, 55,89, 64,50, 111,49, 112,44, 114,83, 117,91, 120,26, 124,99, 129,27, 130,99, 136,02, 137,77, 148,63, 149,76, 167,49, 169,52, 172,79; Anál. Calc. para  $C_{24}H_{26}N_2O_7S$ : C, 59,25; H, 5,39; N, 5,76. Hallado: C, 58,92; H, 5,21; N, 5,56.

### Ejemplo 52

#### *2-[1-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-4-pirrolilisoindolina-1,3-diona*

Una mezcla agitada de 2-[1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-4-aminoisoindolina-1,3-diona (0,92 g, 2,33 mmol) y 2,5-dimetoxi tetrahidrofurano (0,30 ml, 2,3 mmol) en ácido acético (9 ml) se calentó sometida a refluro durante 2 horas. El solvente se eliminó al vacío hasta obtener un aceite. El aceite se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 1:4 acetato de etilo: cloruro de metileno) para obtener 2-[1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-4-pirrolilisoindolina-1,3-diona en forma de sólido amarillo (0,64 g, rendimiento del 62%);  $P_f$ , 116-118°C;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  2,87 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3,71 (dd,  $J$  = 4, 14 Hz, 1H, CHH), 3,85 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3,88 (s, 3H,  $CH_3$ ), 4,61 (dd,  $J$  = 11, 14 Hz, 1H, CHH), 5,92 (dd,  $J$  = 4, 11 Hz, 1H, NCH), 6,39 (t,  $J$  = 2,0 Hz, 2H, Ar), 6,82 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H, Ar), 7,09-7,10 (m, 1H, Ar), 7,15-7,17 (m, 3H, Ar), 7,59-7,64 (m, 1H, Ar), 7,73-7,77 (m, 2H, Ar);  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  41,44, 48,73, 54,26, 55,83, 55,89, 110,75, 111,12, 120,55, 120,99, 121,07, 128,99, 129,31, 130,11, 133,71, 135,37, 138,61, 149,16, 149,37, 165,77, 166,82; Anál. Calc. para  $C_{23}H_{22}N_2O_6S$ : C, 60,78; H, 4,88; N, 6,16. Hallado: C, 60,58; H, 5,01; N, 5,88.

### Ejemplo 53

#### *Hidrocloruro de N-[2-[1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-1,3-dioxoisooindolin-4-il]-2-(dimetilamino)acetamida*

Una mezcla de N-[2-[1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-1,3-dioxoisooindolin-4-il]-2-cloro-acetamida (1,3 g, 2,7 mmol), y dimetilamina en tetrahidrofurano (4,5 ml, 2 N, 9,0 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se eliminó al vacío hasta obtener un aceite. El aceite se agitó en etanol (5 ml). La suspensión resultante se filtró y el sólido se lavó con etanol hasta obtener un sólido amarillo. A una solución agitada del sólido en acetato de etilo (10 ml) se añadió ácido clorhídrico en éter (3,0 ml, 1 N). Despues de 5 minutos, se añadió éter (10 ml). La suspensión resultante se filtró y se lavó con éter para obtener hidrocloruro de N-[2-[1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-1,3-dioxoisooindolin-4-il]-2-(dimetilamino)acetamida en forma de sólido amarillo (1,07 g, rendimiento del 74%);  $P_f$ , 178-180°C;  $^1H$  NMR ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  2,69 (brs, 6H, 2 $CH_3$ ), 3,02 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3,73 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3,77 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3,88 (brs, 2H,  $CH_2$ ), 4,16 (dd,  $J$  = 4,2, 14,3 Hz, 1H, CHH), 4,34 (dd,  $J$  = 10,8, 14,4 Hz, 1H, CHH), 5,79 (dd,  $J$  = 4,2, 10,4 Hz, 1H, NCH), 6,92-6,97 (m, 2H, Ar), 7,10 (d,  $J$  = 1,4 Hz, 1H, Ar), 7,65 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 1H, Ar), 7,85 (t,  $J$  = 7,7 Hz, 1H, Ar), 8,37-8,40 (m, 1H, Ar), 10,15 (s, 1H, HCl), 10,68 (s, 1H, NH);  $^{13}C$  NMR ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  41,06, 44,18, 47,31, 52,95, 55,55, 55,59, 59,85, 111,26, 111,65, 119,16, 119,69, 127,00, 129,49, 121,64, 134,99, 136,09, 148,71, 148,76, 166,92, 167,34; Anál. Calc. para  $C_{23}H_{27}N_3O_7S + 1,25 HCl + 0,4 H_2O$ : C, 50,94; H, 5,40; N, 7,75; Cl, 8,17;  $H_2O$ , 1,33. Hallado: C, 51,30; H, 5,50; N, 7,37; Cl, 8,28;  $H_2O$ , 1,68.

### Ejemplo 54

#### *Ciclopropil-N-[2-[1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-1,3-dioxoisooindolin-4-il]carboxamida*

Una mezcla agitada de 2-[1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-4-aminoisoindolina-1,3-diona (0,68 g, 1,7 mmol) y cloruro de carbonilo ciclopropano (1,3 ml) se calentó sometida a refluro durante 25 minutos. A la mezcla se añadió etanol (10 ml) a 0°C y se mantuvo durante 30 minutos. El solvente se eliminó al vacío hasta obtener un aceite. El aceite se agitó en éter (20 ml) durante 30 minutos hasta obtener una suspensión. La suspensión se filtró y el sólido se lavó con éter hasta obtener un sólido blanco. El sólido se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 10% de acetato de etilo en cloruro de metileno) para obtener ciclopropil-N-[2-[1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-1,3-dioxoisooindolin-4-il]carboxamida en forma de sólido blanco (330 mg, rendimiento del 42%);  $P_f$ , 130-132°C;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  0,92-0,98 (m, 2H, 2CHH), 1,09-1,14 (m, 2H, 2CHH), 1,61-1,64 (m, 1H, CH), 2,88 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3,73 (dd,  $J$  = 4,4, 14,3 Hz, 1H, CHH), 3,86 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3,90 (s, 3H,  $CH_3$ ), 4,58 (dd,  $J$  = 10,4, 14,3 Hz, 1H, CHH), 5,90 (dd,  $J$  = 4,4, 10,3 Hz, 1H, NCH), 6,84 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H, Ar), 7,09-7,14 (m, 2H, Ar), 7,47 (d,  $J$  = 7,2 Hz,

## ES 2 282 147 T3

1H, Ar), 7,65 (t,  $J$  = 7,6 Hz, 1H, Ar), 8,75 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H, Ar), 9,68 (s, 1H, NH);  $^{13}\text{C}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6,75, 16,13, 41,54, 48,43, 54,36, 55,81, 55,94, 110,98, 111,11, 114,78, 117,88, 120,27, 124,93, 129,30, 130,94, 136,00, 137,68, 149,19, 149,35, 167,45, 169,48, 172,79; Anál. Calc. para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S: C, 58,46; H, 5,12; N, 5,93. Hallado: C, 58,10; H, 5,16; N, 5,78.

5

### Ejemplo 55

#### Ciclopropil-N-{2-[1-(3-etoxi-4-dimetoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-3-oxoisooindolin-4-il}carboxamida

10 Una solución agitada de 7-amino-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]isoindolina-1-ona (1,0 g, 2,5 mmol) y cloruro de carbonilo ciclopropano (1 ml) se calentó sometida a reflujo durante 7 minutos. A la mezcla refrigerada se añadió metanol (3 ml) a 0°C y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A la suspensión se añadió etanol (5 ml). La suspensión se filtró y se lavó con etanol para obtener ciclopropil-N-{2-[1-(3-etoxi-4-dimetoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-3-oxoisooindolin-4-il}carboxamida en forma de sólido blanquecino (1,0 g, rendimiento del 86%): P<sub>f</sub>, 115-117°C;  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0,86-0,93 (m, 2H, 2CHH), 1,07-1,14 (m, 2H, 2CHH), 1,46 (t,  $J$  = 6,9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,63-1,73 (m, 1H, CH), 2,95 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,68 (dd,  $J$  = 4,4, 14,3 Hz, 1H, CHH), 3,86 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,07 (q,  $J$  = 7,1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,20 (d,  $J$  = 16,7 Hz, 1H, CHH), 4,21 (dd,  $J$  = 9,9, 14,3 Hz, 1H, CHH), 4,44 (d,  $J$  = 16,7 Hz, 1H, CHH), 5,73 (dd,  $J$  = 4,3, 9,9 Hz, 1H, NCH), 6,84-7,02 (m, 4H, Ar), 7,44 (t,  $J$  = 7,8 Hz, 1H, Ar), 8,43 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 1H, Ar), 10,46 (s, 1H, NH);  $^{13}\text{C}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,24, 14,61, 16,10, 41,43, 47,81, 51,55, 55,75, 55,88, 64,56, 111,46, 112,09, 116,69, 116,99, 117,76, 119,17, 129,27, 133,54, 138,06, 141,22, 148,84, 149,67, 169,96, 172,59; Anál. Calc. para C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S + 0,9 H<sub>2</sub>O: C, 58,98; H, 6,15; N, 5,73; H<sub>2</sub>O, 3,32. Hallado: C, 58,62; H, 5,99; N, 5,53; H<sub>2</sub>O, 3,15.

### Ejemplo 56

25 Hidrocloruro de 2-(dimetilamino)-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-3-oxoisooindolin-4-il}-acetamida

30 Una mezcla de 7-amino-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]isoindolin-1-ona (1,0 g, 2 mmol), y dimetilamina en tetrahidrofurano (3,6 ml, 2 N, 7,2 mmol) en acetonitrilo (25 ml) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se eliminó al vacío hasta obtener un sólido. El sólido se recristalizó con etanol (10 ml) hasta obtener un sólido blanco. A la solución agitada del sólido en acetato de etilo (10 ml) se añadió ácido clorhídrico en éter (2,5 ml, 1 N). Despues de 5 minutos, se añadió éter (10 ml) hasta obtener una suspensión. La suspensión se filtró y el sólido se lavó con éter para obtener hidrocloruro de 2-(dimetilamino)-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-3-oxoisooindolin-4-il}acetamida en forma de sólido amarillo (780 mg, rendimiento del 74%): P<sub>f</sub>, 145-147°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1,32 (t,  $J$  = 7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,87 (brs, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 3,03 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,73 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,92-4,05 (m, 3H, CHH, CH<sub>2</sub>), 4,17 (d,  $J$  = 17,9 Hz, 1H, CHH), 4,31-4,41 (m, 3H, CH<sub>2</sub>, CHH), 4,68 (d,  $J$  = 17,9 Hz, 1H, CHH), 5,88 (dd,  $J$  = 3,5, 10,7 Hz, 1H, NCH), 6,91-6,98 (m, 2H, Ar), 7,02 (s, 1H, Ar), 7,31 (d,  $J$  = 7,3 Hz, 1H, Ar), 7,59 (t,  $J$  = 7,9 Hz, 1H, Ar), 8,15 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H, Ar), 10,17 (s, 1H, HCl), 10,53 (s, 1H, NH);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  14,72, 40,99, 43,40, 46,20, 48,81, 53,69, 55,32, 58,11, 63,93, 111,98, 112,16, 118,19, 118,58, 119,16, 40 119,76, 130,01, 133,01, 135,29, 142,55, 148,07, 148,88, 163,88, 167,45; Anál. Calc. para C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S + 1,1 HCl + 1,5 H<sub>2</sub>O: C, 51,78; H, 6,35; N, 7,55; Cl, 7,00; H<sub>2</sub>O, 4,85. Hallado: C, 51,58; H, 6,13; N, 7,39; Cl, 6,87; H<sub>2</sub>O, 3,34.

### Ejemplo 57

45 Ciclopropil-N-{2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-3-oxoisooindolin-4-il}carboxamida

50 Una mezcla agitada de 7-amino-2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]isoindolin-1-ona (1,7 g, 4,2 mmol) y cloruro de carbonilo ciclopropano (0,46 ml, 5,1 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se calentó sometida a reflujo durante 15 minutos. A la mezcla se añadió metanol (4 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 10 minutos. El solvente se eliminó al vacío hasta obtener un aceite. El aceite se recristalizó a partir de etanol (20 ml) para obtener ciclopropil-N-{2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-3-oxoisooindolin-4-il}carboxamida en forma de sólido blanco (1,4 g, rendimiento del 71%): P<sub>f</sub>, 172-174°C;  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0,86-0,93 (m, 2H, 2CHH), 1,07-1,14 (m, 2H, 2CHH), 1,46 (t,  $J$  = 6,9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,63-1,73 (m, 1H, CH), 2,95 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,68 (dd,  $J$  = 4,4, 14,3 Hz, 1H, CHH), 3,86 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,07 (q,  $J$  = 7,1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,20 (d,  $J$  = 16,7 Hz, 1H, CHH), 4,21 (dd,  $J$  = 9,9, 14,3 Hz, 1H, CHH), 4,44 (d,  $J$  = 16,7 Hz, 1H, CHH), 5,73 (dd,  $J$  = 4,3, 9,9 Hz, 1H, NCH), 6,84-7,02 (m, 4H, Ar), 7,44 (t,  $J$  = 7,8 Hz, 1H, Ar), 8,43 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 1H, Ar), 10,46 (s, 1H, NH);  $^{13}\text{C}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,24, 14,61, 16,10, 41,43, 47,81, 51,55, 55,75, 55,88, 64,56, 111,46, 112,09, 116,69, 116,99, 117,76, 119,17, 129,27, 133,54, 138,06, 141,22, 148,84, 149,67, 169,96, 172,59; Anál. Calc. para C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S: C, 61,00; H, 5,97; N, 5,93. Hallado: C, 60,87; H, 6,13; N, 6,12.

60

### Ejemplo 58

#### Ciclopropil-N-{2-[(1R)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-3-oxoisooindolin-4-il}carboxamida

65 Una mezcla agitada de 7-amino-2-[(1R)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]isoindolin-1-ona (0,91 g, 2,2 mmol) y cloruro de carbonilo ciclopropano (0,25 ml, 2,8 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se calentó sometida a reflujo durante 15 minutos. El solvente se eliminó al vacío hasta obtener un sólido. El sólido se recristalizó con etanol (10 ml) para obtener ciclopropil-N-{2-[(1R)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-3-oxoisooindolin-

## ES 2 282 147 T3

4-il}carboxamida en forma de sólido blanquecino (0,61 g, rendimiento del 56%): P<sub>f</sub>, 173-175°C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,86-0,93 (m, 2H, 2CHH), 1,07-1,14 (m, 2H, 2CHH), 1,46 (t, J = 6,9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,63-1,73 (m, 1H, CH), 2,95 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,68 (dd, J = 4,4, 14,3 Hz, 1H, CHH), 3,86 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,07 (q, J = 7,1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,20 (d, J = 16,7 Hz, 1H, CHH), 4,21 (dd, J = 9,9, 14,3 Hz, 1H, CHH), 4,44 (d, J = 16,7 Hz, 1H, CHH), 5,73 (dd, J = 4,3, 9,9 Hz, 1H, NCH), 6,84-7,02 (m, 4H, Ar), 7,44 (t, J = 7,8 Hz, 1H, Ar), 8,43 (d, J = 8,3 Hz, 1H, Ar), 10,46 (s, 1H, NH); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,24, 14,61, 16,10, 41,43, 47,81, 51,55, 55,75, 55,88, 64,56, 111,46, 112,09, 116,69, 116,99, 117,76, 119,17, 129,27, 133,54, 138,06, 141,22, 148,84, 149,67, 169,96, 172,59; Anál. Calc. para C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S: C, 61,00; H, 5,97; N, 5,93. Hallado: C, 60,73; H, 5,91; N, 5,69.

### 10 Ejemplo 59

#### (3R)-3-[7-(Acetilamino)-1-oxoisooindolin-2-il]-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-N,N-dimetilpropanamida

Una mezcla agitada de (3R)-3-[7-(amino)-1-oxoisooindolin-2-il]-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-N,N-dimetilpropanamida (400 mg, 1 mmol) y cloruro de acetilo (0,1 ml, 1,4 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se calentó sometida a refljo durante 2 horas. A la mezcla se añadió hidrógeno carbonato de sodio al 50% (40 ml) y acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se lavó con hidrógeno carbonato de sodio (saturado, 20 ml) y salmuera (20 ml); y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se eliminó al vacío hasta obtener un aceite. El aceite se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 1,5:1 acetato de etilo:cloruro de metileno) para obtener (3R)-3-[7-(acetilamino)-1-oxoisooindolin-2-il]-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-N,N-dimetilpropanamida en forma de sólido blanco (0,25 g, rendimiento del 57%): P<sub>f</sub>, 88-90°C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,43 (t, J = 6,9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,22 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,90 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,04 (dd, J = 16 Hz, 1H, CHH), 3,09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,52 (dd, J = 9,5, 15 Hz, 1H, CHH), 3,84 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,07 (q, J = 7,1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,26 (d, J = 17 Hz, 1H, CHH), 4,44 (d, J = 17 Hz, 1H, CHH), 5,58 (dd, J = 5,5, 9,4 Hz, 1H, NCH), 6,81-6,84 (m, 1H, Ar), 6,92-7,01 (m, 3H, Ar), 7,41 (t, J = 7,8 Hz, 1H, Ar), 8,41 (d, J = 8,3 Hz, 1H, Ar), 10,37 (s, 1H, NH); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 14,65, 24,84, 35,47, 36,16, 37,31, 48,71, 53,54, 55,85, 64,44, 111,35, 112,44, 116,83, 117,40, 117,97, 119,10, 131,72, 132,84, 137,65, 141,53, 148,46, 149,06, 168,98, 169,41, 169,57; Anál. Calc. para C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> + 0,7 H<sub>2</sub>O: C, 63,76; H, 6,78; N, 9,29; H<sub>2</sub>O, 2,79. Hallado: C, 63,89; H, 6,64; N, 9,14; H<sub>2</sub>O, 2,70.

### Ejemplo 60

#### (3R)-3-[7-(Ciclopropilcarbonilamino)-1-oxoisooindolin-2-il]-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-N,N-dimetilpropanamida

Una mezcla de (3R)-3-[7-(amino)-1-oxoisooindolin-2-il]-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-N,N-dimetilpropanamida (450 mg, 1 mmol) y cloruro de carbonilo ciclopropano (0,13 ml, 1,4 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se calentó sometida a refljo durante 15 minutos. A la mezcla se añadió hidrógeno carbonato de sodio al 50% (40 ml) y acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se lavó con hidrógeno carbonato de sodio (saturado, 20 ml) y salmuera (20 ml); y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se eliminó al vacío hasta obtener un aceite. El aceite se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 1:1 acetato de etilo:cloruro de metileno) para obtener (3R)-3-[7-(ciclopropilcarbonilamino)-1-oxoisooindolin-2-il]-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-N,N-dimetilpropanamida en forma de sólido blanco (0,35 g, rendimiento del 67%): P<sub>f</sub>, 92-94°C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,82-0,89 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,05-1,11 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,43 (t, J = 6,9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,64-1,70 (m, 1H, CH), 2,90 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,05 (dd, J = 5,5, 16 Hz, 1H, CHH), 3,10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,52 (dd, J = 9,5, 15 Hz, 1H, CHH), 3,84 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,07 (q, J = 7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,26 (d, J = 17 Hz, 1H, CHH), 4,44 (d, J = 17 Hz, 1H, CHH), 5,60 (dd, J = 5,7, 9,4 Hz, 1H, NCH), 6,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H, Ar), 6,93-6,99 (m, 2H, Ar), 7,39 (t, J = 7,9 Hz, 1H, Ar), 8,39 (d, J = 8,2 Hz, 1H, Ar), 10,59 (s, 1H, NH); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,04, 14,64, 16,03, 35,46, 36,19, 37,31, 48,72, 53,56, 55,85, 64,46, 111,41, 112,52, 116,56, 117,41, 117,82, 119,13, 131,79, 132,84, 137,84, 141,54, 148,48, 149,04, 169,50, 169,58, 172,51; Anál. Calc. para C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> + 0,5 H<sub>2</sub>O: C, 65,81; H, 6,80; N, 8,85; H<sub>2</sub>O, 1,90. Hallado: C, 65,83; H, 6,72; N, 8,72; H<sub>2</sub>O, 1,94.

### Ejemplo 61

#### Hidrocloruro de 3-[4-[2-(dimetilamino)acetilamino]-1,3-dioxoisooindolin-2-il]-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-N,N-dimetilpropanamida

##### Paso 1

Una solución de ácido 3-[4-(2-cloro-acetilamino)-1,3-dioxoisooindolin-2-il]-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-N,N-dimetilpropanoico (1,0 g, 2,2 mmol) y carbodiimidazol (367 mg, 2,26 mmol) en tetrahidrofurano (7 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla se añadió dimetilamina en tetrahidrofurano (1,3 ml, 2 N, 2,6 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas. Entonces se añadieron a la mezcla agua (60 ml) y cloruro de metileno (50 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). Las fases orgánicas se lavaron conjuntamente con salmuera/ácido clorhídrico 1 N (1:1, 50 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio. El solvente se eliminó al vacío para obtener hidrocloruro de 3-[4-(2-cloroacetilamino)-1,3-dioxoisooindolin-2-il]-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-N,N-dimetilpropanamida en forma de sólido amarillo (1,1 g, rendimiento del 100%), que se utilizó en el siguiente paso sin someterse a purificación.

65

## ES 2 282 147 T3

### Paso 2

A una solución agitada de 3-[4-(2-cloroacetilamino)-1,3-dioxoisooindolin-2-il]-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-N,N-dimetilpropanamida (1,1 g, 2,3 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se añadió dimetilamina en tetrahidrofurano (3,3 ml, 2 N, 6,6 mmol) a temperatura ambiente y se mantuvo durante toda la noche. El solvente se eliminó al vacío hasta obtener un sólido. El sólido se diluyó con cloruro de metileno (50 ml) e hidrógeno carbonato de sodio (25 ml). La fase orgánica separada se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se eliminó al vacío hasta obtener un sólido. El sólido se purificó mediante cromatografía para obtener 3-[4-[2-(dimetilamino)acetilamino]-1,3-dioxoisooindolin-2-il]-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-N,N-dimetilpropanamida en forma de sólido blanco (640 mg, rendimiento del 57%). A una solución agitada de 3-[4-[2-(dimetilamino)acetilamino]-1,3-dioxoisooindolin-2-il]-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-N,N-dimetilpropanamida en acetato de etilo (4 ml) se añadió ácido clorhídrico en éter (2 ml, 1 N, 2 mmol) a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró y se lavó con acetato de etilo para obtener hidrocloruro de 3-[4-[2-(dimetilamino)acetilamino]-1,3-dioxoisooindolin-2-il]-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-N,N-dimetilpropanamida en forma de sólido blanco (580 mg, rendimiento del 84%):  $P_f$ , 92-94°C;  $^1H$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1,30 (t,  $J$  = 6,9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,75 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,87 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 2,98 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,21 (dd,  $J$  = 5,7, 16,6 Hz, 1H, CHH), 3,61 (dd,  $J$  = 9,3, 16,5 Hz, 1H, CHH), 3,72 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,98 (q,  $J$  = 6,9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,26 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5,62 (dd,  $J$  = 5,6, 9,1 Hz, 1H, NCH), 6,90-6,91 (m, 2H, Ar), 7,01 (s, 1H, Ar), 7,65 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 1H, Ar), 7,85 (t,  $J$  = 7,7 Hz, 1H, Ar), 8,21 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 1H, Ar), 10,25 (brs, 1H, HCl), 10,56 (s, 1H, NH);  $^{13}C$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  14,72, 26,37, 34,41, 34,81, 36,59, 43,34, 50,43, 55,52, 58,02, 63,78, 11,79, 112,78, 119,52, 127,79, 131,88, 131,94, 134,19, 135,79, 147,76, 148,47, 164,52, 167,25, 167,40, 169,16; Anál. Calc. para C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> + HCl + 0,48 H<sub>2</sub>O: C, 57,65; H, 6,32; N, 10,34; Cl, 6,55; H<sub>2</sub>O, 1,60. Hallado: C, 57,70; H, 6,28; N, 10,28; Cl, 6,81; H<sub>2</sub>O, 1,61.

### Ejemplo 62

#### 25 (3R)-3-[7-(2-Cloroacetilamino)-1-oxoisooindolin-2-il]-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-N,N-dimetilpropanamida

Una mezcla de (3R)-3-[7-(2-cloroacetilamino)-1-oxoisooindolin-2-il]-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-N,N-dimetilpropanamida (0,79 g, 1,7 mmol) y dimetilamina en tetrahidrofurano (2,5 ml, 2 N, 5,0 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se eliminó al vacío hasta obtener un aceite. El aceite se disolvió en acetato de etilo (100 ml), se lavó con hidrógeno carbonato de sodio (2 x 20 ml, saturado), salmuera (10 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se eliminó al vacío hasta obtener un sólido. El sólido se resuspendió en éter/hexano (10 ml de cada uno) durante toda la noche para obtener una suspensión. La suspensión se filtró y el sólido se lavó con hexano para obtener (3R)-3-[7-(2-cloroacetilamino)-1-oxoisooindolin-2-il]-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-N,N-dimetilpropanamida en forma de sólido blanco (622 mg, rendimiento del 77%):  $P_f$ , 116-118°C;  $^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1,44 (t,  $J$  = 7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,43 (brs, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 2,89 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,04 (dd,  $J$  = 6,1, 15,3 Hz, 1H, CHH), 3,12 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,13 (d,  $J$  = 16 Hz, 1H, CHH), 3,19 (d,  $J$  = 16 Hz, 1H, CHH), 3,44 (dd,  $J$  = 9,1, 15 Hz, 1H, CHH), 3,85 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,07 (q,  $J$  = 7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,17 (d,  $J$  = 17 Hz, 1H, CHH), 4,43 (d,  $J$  = 17 Hz, 1H, CHH), 5,67 (dd,  $J$  = 6,2, 9 Hz, 1H, NCH), 6,82 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H, Ar), 6,91-7,02 (m, 3H, Ar), 7,43 (t,  $J$  = 7,9 Hz, 1H, Ar), 8,52 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 1H, Ar), 11,38 (s, 1H, NH);  $^{13}C$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  14,65, 35,41, 36,34, 37,41, 45,92, 48,27, 53,03, 55,85, 64,06, 64,38, 111,26, 112,66, 117,05, 117,76, 118,82, 119,10, 131,79, 132,59, 137,00, 141,76, 148,44, 148,94, 168,90, 169,66, 170,03; Anál. Calc. para C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>: C, 64,71; H, 7,10; N, 11,61. Hallado: C, 64,37; H, 6,96; N, 11,53.

### Ejemplo 63

#### 45 Hidrocloruro de (3R)-3-[4-[2-(dimetilamino)acetilamino]-1,3-dioxoisooindolin-2-il]-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-N,N-dimetilpropanamida

Una mezcla de (3R)-3-[4-(2-cloroacetilamino)-1-dioxoisooindolin-2-il]-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-N,N-dimetilpropanamida (8,10 g, 16,6 mmol) y dimetilamina en tetrahidrofurano (27 ml, 2 N, 54 mmol) en acetonitrilo (150 ml) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se eliminó al vacío hasta obtener un aceite. El aceite se disolvió en acetato de etilo (150 ml), se lavó con hidrógeno carbonato de sodio (2 x 50 ml, saturado) y salmuera (50 ml); y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se eliminó al vacío hasta obtener un sólido. El sólido se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 1,5% de metanol en cloruro de metileno) para obtener (3R)-3-[4-[2-(dimetilamino)acetilamino]-1,3-dioxoisooindolin-2-il]-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-N,N-dimetilpropanamida en forma de sólido blanco (6,3 g, rendimiento del 76%). Al sólido en acetato de etilo (40 ml) se añadió ácido clorhídrico en éter para obtener hidrocloruro de (3R)-3-[4-[2-(dimetilamino)acetilamino]-1,3-dioxoisooindolin-2-il]-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-N,N-dimetilpropanamida en forma de sólido amarillo (6,4 g, rendimiento del 72%):  $P_f$ , 122-124°C;  $^1H$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1,33 (t,  $J$  = 7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,75 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,89 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 2,98 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,22 (dd,  $J$  = 5,4, 16,5 Hz, 1H, CHH), 3,60 (dd,  $J$  = 9,2, 16,5 Hz, 1H, CHH), 3,71 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,97 (q,  $J$  = 7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,30 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5,62 (dd,  $J$  = 5,6, 8,7 Hz, 1H, NCH), 6,86-6,93 (m, 2H, Ar), 7,00 (s, 1H, Ar), 7,65 (t,  $J$  = 7,1 Hz, 1H, Ar), 7,84 (t,  $J$  = 7,5 Hz, 1H, Ar), 8,17 (d,  $J$  = 7,9 Hz, 1H, Ar), 10,49 (s, 1H, CIH), 10,64 (s, 1H, NH);  $^{13}C$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  14,72, 34,41, 34,81, 36,59, 43,21, 50,43, 55,53, 57,77, 63,78, 111,79, 112,38, 119,32, 119,45, 119,58, 127,97, 131,90, 131,95, 134,12, 135,77, 147,76, 148,47, 164,28, 167,24, 167,33, 169,15; Anál. Calc. para C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> + HCl + 1,1 H<sub>2</sub>O: C, 56,49; H, 6,42; N, 10,13; Cl, 6,41; H<sub>2</sub>O, 3,58. Hallado: C, 56,33; H, 6,61; N, 9,95; H<sub>2</sub>O, 3,51.

## ES 2 282 147 T3

### Ejemplo 64

#### *3-(1,3-Dioxo-4-pirrolilisoindolin-2-il)-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-N,N-dimetilpropanamida*

5 Una mezcla de ácido 3-(1,3-dioxo-4-pirrolilisoindolin-2-il)-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)propanoico (1,29 g, 2,97 mmol), y carbonildiimidazol (481 mg, 2,97 mmol) en tetrahidrofurano (13 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla se añadió dimetilamina en tetrahidrofurano (1,7 ml, 2 N, 3,4 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas más. Se añadió agua a la mezcla (70 ml) y cloruro de metileno (50 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (20 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se eliminó al vacío hasta obtener un sólido marrón. Este sólido se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 1:5 acetato de etilo:cloruro de metileno + 0,1% de MeOH) para obtener 3-(1,3-dioxo-4-pirrolilisoindolin-2-il)-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-N,N-dimetilpropanamida en forma de sólido amarillo (750 mg, rendimiento del 55%): P<sub>f</sub>, 105-107°C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,43 (t, J = 7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,88 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,00 (s, 3H, 2CH<sub>3</sub>), 3,04 (dd, J = 4,9, 16 Hz, 1H, CHH), 3,82 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,91 (dd, J = 10,2, 16,6 Hz, 1H, CHH), 4,09 (q, J = 7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 5,82 (dd, J = 4,9, 10,2 Hz, 1H, NCH), 6,35 (t, J = 2 Hz, 2H, Ar), 6,77-6,81 (m, 1H, Ar), 7,11-7,15 (m, 4H, Ar), 7,52-7,56 (m, 1H, Ar), 7,63-7,71 (m, 2H, Ar); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 14,65, 34,71, 35,34, 37,02, 51,52, 55,83, 64,32, 110,48, 111,22, 112,76, 120,24, 120,66, 121,35, 122,02, 129,75, 132,00, 134,06, 134,94, 138,23, 148,15, 148,93, 166,19, 167,34, 169,8; Anál. Calc. para C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> + 0,15 H<sub>2</sub>O: C, 67,30; H, 5,99; N, 8,85. Hallado: C, 67,16; H, 5,88; N, 8,92.

### Ejemplo 65

#### *2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-4-(imidazolilmetil)isoindolina-1,3-diona*

25 Una mezcla de 4-(aminometil)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)isoindolina-1,3-diona (1,38 g, 3,20 mmol), glicoxal (40%, 0,46 g, 3,20 mmol) y formaldehído (37%, 0,26 g, 3,20 mmol) en H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> diluido (20 ml, pH = 2) se calentó hasta 80-90°C. se añadió cloruro de amonio (0,17 g) a la mezcla y la mezcla se mantuvo a 80-90°C durante 2 horas. La mezcla se refrigeró hasta 15°C y se basificó hasta pH 8 con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Se realizaron extracciones a la mezcla con cloruro de metileno y esa solución de cloruro de metileno se lavó con agua (30 ml), salmuera (30 ml) y se secó. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, cloruro de metileno:metanol 97:3) para obtener 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-4-(imidazolilmetil)isoindolina-1,3-diona (0,5 g, rendimiento del 32%) en forma de sólido blanco. A una solución del sólido en acetato de etilo (5 ml) se añadió ácido clorhídrico en éter (2 ml, 1 N) La suspensión resultante se filtró y se lavó con éter para obtener hidrocloruro de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-4-(imidazolilmetil)isoindolina-1,3-diona (0,26 g) en forma de sólido blanco: P<sub>f</sub>, 126-128°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,19 (s, 1H), 7,93-7,83 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,58 (d, J = 7,2, 1H), 7,11 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,01-6,92 (m, 2H), 5,89 (s, 2H), 5,83-5,77 (dd, J = 4,5, 10,1 Hz, 1H), 4,40-4,30 (dd, J = 10,4, 14,3 Hz, 1H), 4,21-4,14 (dd, J = 4,7, 14,4 Hz, 1H), 4,03 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 1,32 (t, J = 6,9 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 167,57, 166,97, 148,94, 147,86, 136,21, 135,41, 134,21, 133,46, 131,76, 129,37, 127,88, 123,59, 122,20, 120,56, 119,86, 112,43, 111,72, 63,82, 55,51, 52,98, 47,53, 47,03, 41,12, 14,67; Anál. Calc. para C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>SCl + 0,53 H<sub>2</sub>O: C, 54,44; H, 5,15; N, 7,93; S, 6,06; Cl, 6,69. Hallado: C, 54,58; H, 5,11; N, 7,66; 40 6,23; Cl, 6,71.

### Ejemplo 66

#### *N-(2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il)metilacetamida*

45 Una mezcla agitada de 4-(aminometil)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]isoindolina-1,3-diona (0,92 g, 2,13 mmol) y anhídrido acético (10 ml) se calentó sometido a reflujo durante 40 minutos y entonces se refrigeró hasta temperatura ambiente. El exceso de anhídrido acético se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con ácido clorhídrico 2 N (20 ml), agua (20 ml), salmuera (20 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, cloruro de metileno:acetato de etilo 75:25) para obtener N-(2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il)metilacetamida (0,56 g, rendimiento del 55%) en forma de sólido blanco: P<sub>f</sub>, 84-86°C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,74-7,62 (m, 3H), 7,13-7,09 (m, 2H), 6,85-6,82 (m, 1H), 6,74-6,69 (m, 1H), 5,92-5,86 (dd, J = 4,5, 10,1 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 4,59-4,49 (dd, J = 10,5, 14,2 Hz, 1H), 4,12 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,81-3,74 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,46 (t, J = 6,9 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 170,15, 168,58, 167,77, 149,64, 148,54, 138,05, 135,38, 134,39, 132,07, 129,32, 128,21, 122,73, 120,40, 112,41, 111,37, 64,45, 55,88, 54,61, 48,65, 41,55, 39,42, 23,42, 23,08, 14,62; Anál. Calc. para C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S: C, 58,22; H, 5,52; N, 5,90; S, 6,76. Hallado: C, 57,87; H, 5,52; N, 5,65; S, 6,66.

### Ejemplo 67

#### *2-Cloro-N-(2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il)metilacetamida*

65 Se añadió trietilamina (0,52 g, 5,11 mmol) a una suspensión agitada de hidrocloruro de 4-(aminometil)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]isoindolina-1,3-diona (1,0 g, 2,13 mmol). La solución transparente se refrigeró en un baño de hielo hasta 5°C. Se añadió cloruro de cloroacetilo (0,30 g, 2,56 mmol) y se mantuvo la temperatura entre 5-9°C. La mezcla se agitó a 5°C durante 30 minutos y entonces se calentó hasta temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se lavó con agua (2 x 30 ml), salmuera (30 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se

## ES 2 282 147 T3

eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, cloruro de metileno:acetato de etilo 7:3) para obtener 2-cloro-N-({2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-1,3-dioxoisooindolin-4-il}metil)acetamida (1,0 g, rendimiento del 92%): <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,84-7,65 (m, 4H), 7,14-7,12 (m, 2H), 6,86 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,94-5,88 (dd, *J* = 4,6, 10,3 Hz, 1H), 4,79 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 4,61-4,51 (dd, *J* = 10,4, 14,4 Hz, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,80-3,72 (dd, *J* = 4,6, 14,4 Hz, 1H), 2,86 (s, 3H), 1,47 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

### Ejemplo 68

#### 10 *Hidrocloruro de 2-(dimetilamino)-N-({2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-1,3-dioxoisooindolin-4-il}metil)acetamida*

Se añadió dimetilamina/metanol (2,0 M, 2,95 ml) a una solución agitada de 2-cloro-N-({2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-1,3-dioxoisooindolin-4-il}metil)acetamida (1,0 g, 1,96 mmol) en tetrahidrofurano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El tetrahidrofurano se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en cloruro de metileno (60 ml). La solución de cloruro de metileno se lavó con agua (30 ml), salmuera (30 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, cloruro de metileno:metanol 97,5:2,5) para obtener 2-(dimetilamino)-N-({2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-1,3-dioxoisooindolin-4-il}metil)acetamida (0,6 g, rendimiento del 59%). A una solución agitada de la amina en acetato de etilo (10 ml) se añadió ácido clorhídrico 1 N en éter (4 ml). La suspensión resultante se filtró y se lavó con éter para obtener hidrocloruro de 2-(dimetilamino)-N-({2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-1,3-dioxoisooindolin-4-il}metil)acetamida (0,55 g) en forma de sólido blanco: P<sub>f</sub> 103-105°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,06 (s, 1H), 9,37 (m, 1H), 7,83-7,73 (m, 3H), 7,10 (s, 1H), 6,97-6,92 (m, 2H), 5,82-5,76 (dd, *J* = 4,1, 10,2 Hz, 1H), 4,81 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,38-4,32 (dd, *J* = 10,3, 14,1 Hz, 1H), 4,19-4,12 (dd, *J* = 4,4, 14,4 Hz, 1H), 4,05-3,08 (m, 4H), 3,73 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 2,82 (s, 6H), 1,32 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 167,60, 167,20, 164,79, 148,88, 147,85, 137,84, 134,69, 133,36, 131,51, 129,59, 127,09, 122,14, 119,79, 112,41, 111,76, 63,84, 57,17, 55,49, 52,98, 47,29, 43,13, 41,09, 37,82, 14,67; Anál. Calc. para C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>SCl: C, 53,23; H, 5,92; N, 7,45, S, 5,68; Cl, 6,28. Hallado : C, 53,22; H, 5,87; N, 7,37; S, 5,64; Cl, 6,52.

### Ejemplo 69

#### 30 *4-[Bis(metilsulfonil)amino]-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]isoindolina-1,3-diona*

Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,3 g, 2,62 mmol) a una suspensión agitada de 4-amino-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]isoindolina-1,3-diona (0,55 g, 1,31 mmol) y trietilamina (0,4 g, 3,93 mmol) en cloruro de metileno (60 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 24 horas. A continuación, la mezcla se lavó con bicarbonato de sodio saturado (25 ml), H<sub>2</sub>O (25 ml), salmuera (25 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se eliminó al vacío. El residuo se resuspendió en metanol:tetrahidrofurano (2:1) para obtener después de su aislamiento mediante filtración 4-[bis(metilsulfonil)amino]-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]isoindolina-1,3-diona (0,53 g, rendimiento del 70%) en forma de sólido blanco: P<sub>f</sub>, 277-279°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,05-7,95 (m, 3H), 7,11-6,92 (m, 3H), 5,78-5,74 (dd, *J* = 5,5, 9,1 Hz, 1H), 4,31-4,22 (m, 2H), 3,99 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,55 (s, 6H), 2,95 (s, 3H), 1,31 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 166,11, 165,35, 148,96, 147,88, 138,63, 136,05, 132,60, 129,64, 129,31, 129,27, 125,26, 119,89, 112,33, 111,76, 63,73, 55,46, 53,38, 47,92, 43,50, 43,44, 41,15, 14,61 ; Anál. Calc. para C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>S<sub>3</sub>: C, 45,95; H, 4,56; N, 4,87; S, 16,74. Hallado: C, 45,90; H, 4,40; N, 4,75; S, 16,55.

### Ejemplo 70

#### 2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-4-[{(metilsulfonil)amino]isoindolina-1,3-diona

50 Una mezcla de 4-[bis(metilsulfonil)amino]2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]isoindolina-1,3-diona (0,8 g, 1,39 mmol) y NaOH 2 N (1,59 ml, 3,18 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (120 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 6 N (0,6 ml) y entonces se concentró. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (90 ml), se lavó con agua (30 ml), salmuera (30 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se eliminó al vacío y el sólido resultante se resuspendió en etanol (50 ml) para obtener después de su aislamiento mediante filtración 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-4-(metilsulfonil)amino]isoindolina-1,3-diona (0,6 g, rendimiento del 86%) en forma de sólido blanco: P<sub>f</sub> 191-193°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,31 (s, 1H), 7,85-7,74 (m, 2H), 7,61 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,00-6,91 (m, 2H), 5,80-5,74 (m, 1H), 4,38-4,28 (dd, *J* = 10,5, 14,3 Hz, 1H), 4,19-4,11 (dd, *J* = 4,5, 14,3 Hz, 1H), 4,03 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 1,32 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 167,43, 166,71, 148,92, 147,87, 136,26, 135,73, 131,91, 129,40, 125,01, 119,79, 118,39, 117,59, 112,41, 111,76, 63,83, 55,48, 53,00, 47,35, 41,06, 40,63, 14,64; Anál. Calc. para C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S<sub>3</sub> + 0,05 didulfonamida: C, 50,56; H, 4,86; N, 5,60; S, 13,12. Hallado: C, 50,25; H, 4,81; N, 5,60; S, 13,12.

## ES 2 282 147 T3

### Ejemplo 71

#### *N-({2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-3-hidroxipentil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il}acetamida*

Una mezcla agitada de hidrocloruro de 5-amino-5-(3-etoxy-4-metoxifenil)pentan-3-ol (1,15 g, 3,97 mmol), anhídrido 3-acetamidoftálico (0,82 g, 3,97 mmol) y trietilamina (0,4 g, 3,97 mmol) en DMF (20 ml) se calentó a 80-90°C durante 6 horas. A continuación, se concentró la mezcla al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (80 ml), se lavó con agua (30 ml), salmuera (30 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, cloruro de metileno:acetato de etilo 8:2) para obtener N-({2-[1-(3-etoxy-4-metoxifenil)-3-hidroxipentil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il}acetamida (1,35 g, rendimiento del 77%):  
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,52 (s, 1H), 8,71 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,63 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,09-7,07 (m, 2H), 6,83-6,80 (m, 1H), 5,61-5,55 (*J* = 3,9, 11,9 Hz, 1H), 4,11 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,47 (m, 1H), 2,97-2,86 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,06-1,95 (m, 1H), 1,78 (b, 1H), 1,62-1,52 (m, 2H), 1,45 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,95 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 170,39, 169,23, 168,11, 148,94, 148,14, 137,32, 135,83, 131,81, 131,19, 124,72, 120,30, 117,94, 115,31, 112,87, 111,09, 70,01, 64,36, 55,86, 51,29, 37,92, 30,46, 24,92, 14,73, 9,90.

### Ejemplo 72

#### *N-({2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-3-oxopentil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il}acetamida*

Una mezcla de N-({2-[1-(3-etoxy-4-metoxifenil)-3-hidroxipentil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il}acetamida (1,35 g, 3,06 mmol), clorocromato de piridinio (1,32 g, 6,12 mmol) y celite (0,6 g) en cloruro de metileno (35 ml) se agitó durante 5 horas. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se lavó con agua (30 ml), salmuera (30 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, cloruro de metileno:acetato de etilo 9:1) para obtener N-({2-[1-(3-etoxy-4-metoxifenil)-3-oxopentil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il}acetamida (1,08 g, rendimiento del 81%) en forma de sólido blanco: *P<sub>f</sub>* 137-139°C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,53 (s, 1H), 8,71 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,07-7,04 (m, 2H), 6,83 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,76-5,70 (dd, *J* = 5,2, 10,1 Hz, 1H), 4,12 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 4,02-3,90 (dd, *J* = 10,1, 17,9 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,26-3,17 (dd, *J* = 5,2, 17,9 Hz, 1H), 2,49 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,46 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,02 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 208,03, 170,02, 169,15, 167,86, 149,12, 148,33, 137,34, 135,76, 131,39, 131,22, 124,64, 120,00, 117,87, 115,29, 112,50, 111,27, 64,38, 55,89, 49,94, 43,51, 36,10, 24,92, 14,71, 7,52; Anál. Calc. para C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: C, 65,74; H, 5,98; N, 6,39. Hallado: C, 65,74; H, 6,34; N, 6,38.

### Ejemplo 73

#### *2-[(1R)-1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-3-hidroxibutil]-4-(pirrolilmetil)isoindolina-1,3-diona*

Una mezcla agitada de hidrocloruro de (4R)-amino-4-(3-etoxy-4-metoxifenil)butan-2-ol (1,14 g, 4,14 mmol), anhídrido 3-(pirrolilmetil)ftálico (0,94 g, 4,14 mmol) y trietilamina (0,42 g, 4,14 mmol) en DMF (25 ml) se calentó a 80-90°C durante 17 horas. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo (80 ml), se lavó con agua (30 ml), salmuera (30 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, cloruro de metileno:acetato de etilo 9:1) para obtener 2-[(1R)-1-(3-etoxy-4-metoxifenil)-3-hidroxibutil]-4-(pirrolilmetil)isoindolina-1,3-diona (1,27 g, rendimiento del 68%): <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,68 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,55 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,12-7,08 (m, 2H), 6,95 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,73-6,72 (m, 2H), 6,23-6,21 (m, 2H), 5,61-5,55 (dd, 1H), 4,13 (g, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,78 (m, 1H), 2,94-2,83 (m, 1H), 2,16-2,08 (m, 1H), 1,76 (s, 1H), 1,46 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,29 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 168,86, 168,35, 148,94, 148,11, 138,35, 134,51, 132,43, 132,01, 131,77, 127,04, 122,37, 121,44, 120,55, 113,00, 111,09, 109,11, 64,98, 64,35, 55,87, 51,43, 48,52, 40,03, 23,68, 14,73.

### Ejemplo 74

#### *2-[(1R)-1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-3-oxobutil]-4-(pirrolilmetil)isoindolina-1,3-diona*

Una mezcla de 2-[(1R)-1-(3-etoxy-4-metoxifenil)-3-hidroxibutil]-4-(pirrolilmetil)isoindolina-1,3-diona (1,26 g, 2,81 mmol), clorocromato de piridinio (1,21 g, 5,62 mmol) y celite (0,6 g) en cloruro de metileno (35 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se lavó con agua (30 ml), salmuera (30 ml). La fase orgánica del filtrado se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, cloruro de metileno:acetato de etilo 6:4) para obtener 2-[(1R)-1-(3-etoxy-4-metoxifenil)-3-oxobutil]-4-(pirrolilmetil)isoindolina-1,3-diona (0,83 g, rendimiento del 66%) en forma de sólido blanco: *P<sub>f</sub>* 143-145°C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,66 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,53 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,10-7,06 (m, 2H), 6,93 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,73-6,71 (m, 2H), 6,22-6,21 (m, 2H), 5,78-5,72 (dd, *J* = 5,4, 9,8 Hz, 1H), 3,32-3,23 (dd, *J* = 5,4, 18,0 Hz, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,46 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 205,31, 168,53, 167,83, 149,11, 148,33, 138,31, 134,43, 132,37, 132,04, 131,55, 127,05, 122,34, 121,46, 120,14, 112,59, 111,29, 109,08, 64,39, 55,91, 50,01, 48,53, 44,88, 30,17, 14,72. Anál. Calc. para C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: C, 69,94; H, 5,87; N, 6,27. Hallado: C, 70,01; H, 6,01; N, 6,08.

## Ejemplo 75

*N-[2-[1-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-3-hidroxibutil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il]acetamida*

Una mezcla agitada de hidrocloruro de 4-amino-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)butan-2-ol (1,20 g, 3,80 mmol), anhídrido 3-acetamidoftálico (0,78 g, 3,80 mmol) y trietilamina (0,38 g, 3,80 mmol) en DMF (15 ml) se calentó a 80-90°C durante 7 horas. Se permitió que la mezcla se enfriase hasta temperatura ambiente y se vertió en agua (80 ml). Se realizaron extracciones a la mezcla resultante con AcOEt (3 x 30 ml). Los extractos de acetato de etilo se juntaron y se lavaron con agua (30 ml) y salmuera (30 ml); y se secaron sobre sulfato de magnesio. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, cloruro de metileno:AcOEt 8:2) para obtener N-[2-[1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-3-hidroxibutil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il]acetamida (1,3 g, rendimiento del 73%) en forma de sólido blanco:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,53 (s, 1H), 8,71 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 7,63 (t,  $J$  = 7,7 Hz, 1H), 7,48 (d,  $J$  = 7,3 Hz, 1H), 7,08-7,03 (m, 2H), 6,82 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 1H), 5,57-5,51 (dd,  $J$  = 4,2, 11,6 Hz, 1H), 4,78 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,77-3,74 (m, 1H), 2,91-2,81 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,13-1,60 (m, 10H), 1,29 (d,  $J$  = 6,1 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170,38, 169,21, 168,06, 149,70, 147,50, 137,33, 135,84, 131,54, 131,20, 124,71, 120,28, 117,93, 115,31, 115,07, 111,55, 80,45, 64,89, 55,97, 51,35, 39,92, 32,73, 24,91, 24,04, 23,76, 21,02.

## Ejemplo 76

*N-[2-[1-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-3-oxobutil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il]acetamida*

Una mezcla de N-[2-[1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-3-hidroxibutil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il]acetamida (1,28 g, 2,74 mmol), clorocromato de piridinio (1,18 g, 5,48 mmol) y celite (0,6 g) en cloruro de metileno (35 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml); y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, cloruro de metileno:AcOEt 9:1) para obtener N-[2-[1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-3-oxobutil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il]acetamida (1,09 g, rendimiento del 85%) en forma de sólido blanco:  $P_f$  145-147°C;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,53 (s, 1H), 8,70 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (t,  $J$  = 7,6 Hz, 1H), 7,46 (d,  $J$  = 7,3 Hz, 1H), 7,07-7,01 (m, 2H), 6,81 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 1H), 5,73-5,67 (dd,  $J$  = 5,1, 9,8 Hz, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,04-3,93 (dd,  $J$  = 10,0, 18,1 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,28-3,19 (dd,  $J$  = 5,1, 18,0 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,97-1,61 (m, 8H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  205,22, 170,03, 169,15, 167,82, 149,83, 147,70, 137,33, 135,77, 131,23, 124,63, 119,88, 117,87, 115,28, 114,57, 111,72, 80,46, 55,99, 49,94, 44,82, 32,75, 30,14, 24,92, 24,05; Anál. Calc. para  $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$ : C, 67,23; H, 6,08; N, 6,03. Hallado: C, 66,96; H, 6,06; N, 5,89.

## Ejemplo 77

*2-[1-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-3-oxobutil]-4-pirrolilisoindolina-1,3-diona*

Una mezcla de 2-[1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-3-oxobutil]-4-aminoisoindolina-1,3-diona (0,41 g, 0,97 mmol), 2,5-dimetoxitetrahidrofurano (0,14 g, 1,07 mmol) y ácido acético (2 ml) en 1,2-dicloroetano (10 ml) se sometió a refluo durante 1 hora. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno (25 ml); se lavó con agua (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml); y se secó. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, cloruro de metileno:acetato de etilo 6:4) para obtener 2-[1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-3-oxobutil]-4-pirrolilisoindolina-1,3-diona (0,41 g, rendimiento del 91%) en forma de sólido blanco:  $P_f$  142-144°C;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,72-7,56 (m, 3H), 7,14-7,04 (m, 4H), 6,79 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 1H), 6,38 (m, 2H), 5,77-5,71 (dd,  $J$  = 5,4, 9,8 Hz, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,05-3,94 (dd,  $J$  = 9,9, 18,9 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,30-3,21 (dd,  $J$  = 5,4, 18,0 Hz, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,98-1,60 (m, 8H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  205,31, 167,21, 166,14, 149,75, 147,61, 138,35, 135,09, 133,98, 131,34, 129,91, 126,04, 121,31, 120,74, 120,20, 114,72, 111,68, 110,61, 80,38, 55,97, 50,18, 44,72, 32,74, 30,12, 24,03; Anál. Calc. para  $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$ : C, 71,17; H, 5,97; N, 5,93. Hallado: C, 71,09; H, 6,09; N, 5,80.

## Ejemplo 78

*2-[1-(3-Dimetoxifenil)-3-oxobutil]-4-[bis(metil-sulfonil)amino]isoindolina-1,3-diona*

Una mezcla de 2-[1-(3,4-dimetoxifenil)-3-oxobutil]-4-aminoisoindolina-1,3-diona (1,02 g, 2,77 mmol) y trietilamina (1,40 g, 13,85 mmol) en cloruro de metileno (40 ml) se refrigeró hasta 5°C. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (1,27 g, 11,08 mmol) a 5-8°C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se lavó con bicarbonato sódico saturado (20 ml), ácido clorhídrico 1 N (20 ml), agua (30 ml), salmuera (30 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, cloruro de metileno:acetato de etilo 9:1) para obtener 2-[1-(3-dimetoxifenil)-3-oxobutil]-4-[bis(metilsulfonil)amino]isoindolina-1,3-diona (1,18 g, rendimiento del 81%) en forma de sólido blanco:  $P_f$  194-196°C;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,02-7,93 (m, 3H), 6,99-6,90 (m, 3H), 5,65 (t,  $J$  = 6,7 Hz, 1H), 3,75-3,65 (m, 1H), 3,71 (s, 6H), 3,56 (s, 6H), 3,53-3,46 (m, 1H), 2,11 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  205,79, 166,58, 165,78, 148,64, 148,32, 138,48, 135,86, 132,68, 131,50, 129,85, 129,15, 125,06, 119,35, 111,58, 110,91, 55,49, 55,39, 49,27, 44,52, 43,53, 43,49, 29,92. Anál. Calc. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_9\text{S}_2$ : C, 50,37; H, 4,61; N, 5,34, S, 12,23. Hallado: C, 50,43, H, 4,77; N, 5,16; S, 12,22.

## REIVINDICACIONES

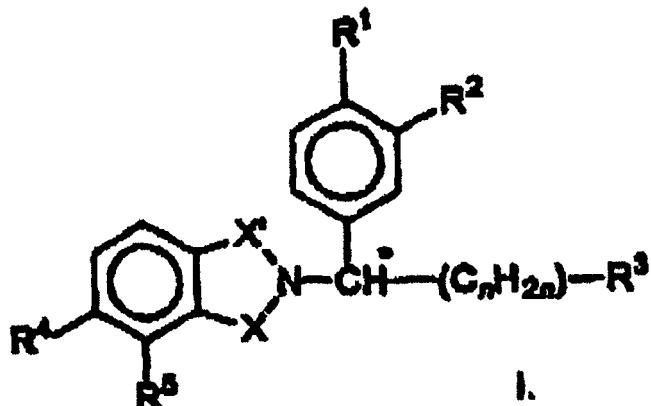
1. Un compuesto seleccionado del grupo que consta de (a) una isoindolina de fórmula:

5

10

15

20



en la que:

25 cada  $R^1$  y  $R^2$ , independientemente uno del otro, es un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, ciano, un cicloalcoxi de 3 a 18 átomos de carbono, un cicloalquilo de 3 a 18 átomos de carbono, o un cicloalquilmetoxi en el que un cicloalquilo tiene de 3 a 18 átomos de carbono;

30 uno de los  $X$  y  $X'$  es  $=C=O$  y el otro  $X$  o  $X'$  es  $=C=O$  o  $=CH_2$ ;

$R^3$  es  $-SO_2Y$ ,  $-COZ$ ,  $-CN$  o un hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono en el que

Y es un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un fenilo o un bencilo;

35  $Z$  es  $-NR^6R^7$ , un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, o bencilo;

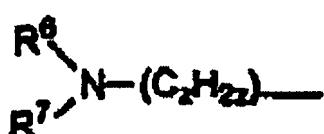
$R^6$  es hidrógeno, un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un cicloalquilo de 3 a 18 átomos de carbono, fenilo, bencilo, un alcanoilo de 2 a 5 átomos de carbono, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con halo, amino, o un alquilamino de 1 a 4 átomos de carbono;

40  $R^7$  es un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

$n$  tiene un valor de 1,2 o 3;

45 uno de los  $R^4$  o  $R^5$  es hidrógeno y el otro de los  $R^4$  o  $R^5$  es imidazolilo, pirrolilo, oxadiazolilo, triazolilo, o

50



en el que

55

$z$  es 0 o 1;

$R^6$ , cuando se toma de manera independiente de  $R^7$ , es un cicloalcanoilo de 2 a 6 átomos de carbono cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con halo, amino, monoalquilamino o dialquilamino en los que cada grupo alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono;

60  $R^7$  es hidrógeno, un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, metilsulfonilo; o un alcoxialquilcarbonilo de 2 a 5 átomos de carbono;

65  $R^6$  y  $R^7$  tomados conjuntamente son  $-CH=CH-CH=CH-$ ,  $-CH=CH-N=CH-$ , ya que  $z$  es 1, o un alquilideno de 1 o 2 átomos de carbono sustituidos por amino, alquilamino, o dialquilamino en el que cada grupo alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono;

# ES 2 282 147 T3

el átomo de carbono señalado como \* constituye un centro de quiralidad; y

(b) las sales de adición ácida de dicho derivado isoindolina que es susceptible de protonarse.

5 2. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 en el que X y X' son =C=O.

6 3. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 en el que uno de los X y X' es =C=O y el otro X o X' es =CH<sub>2</sub>.

10 4. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 en el que uno de los R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es hidrógeno y el otro R<sup>4</sup> o R<sup>5</sup> es imidazolilo, pirrolilo, oxadiazolilo, o triazolilo.

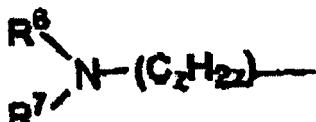
5 5. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 4 en el que X y X' son =C=O.

15 6. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 4 en el que uno de los X y X' es =C=O y el otro X o X' es =CH<sub>2</sub>.

20 7. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 4 en el que cada R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, independientemente uno del otro, es metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *i*-propoxi, ciclopentoxi, ciclohexoxi, cicloheptoxi, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, o ciclopropilmetoxi.

8. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 en el que uno de los R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es

25



30

en el que

z es 0 o 1;

35 R<sup>6</sup>, cuando se toma de manera independiente de R<sup>7</sup> es un cicloalcanoilo de 2 a 6 átomos de carbono cada uno de los cuales puede estar sin sustituir o sustituido por halo, amino, monoalquilamino o dialquilamino en el que cada grupo alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono;

40 R<sup>7</sup> es hidrógeno, un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o metilsulfonilo; y

45 R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> tomados conjuntamente son -CH=CH-CH=CH-, -CH=CH-N=CH-, ya que z es 1, un alquilideno de 1 o 2 átomos de carbono sustituidos por amino, alquilamino, o dialquilamino en el que cada grupo alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

50 9. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 8 en el que X y X' son =C=O.

55 10. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 8 en el que uno de los X y X' es =C=O y el otro X o X' es =CH<sub>2</sub>.

60 11. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 8 en el que cada R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, independientemente uno del otro, es metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *i*-propoxi, ciclopentoxi, ciclohexoxi, cicloheptoxi, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, o ciclopropilmetoxi.

65 12. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 8 en el que R<sup>6</sup>, tomado de manera independiente de R<sup>7</sup>, es un cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido por halo, amino, monoalquilamino o dialquilamino en el que cada grupo alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono; y

R<sup>7</sup> es hidrógeno, un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o metilsulfonilo.

70 13. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 8 en el que R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> tomados conjuntamente son -CH=CH-CH=CH-, -CH=CH-N=CH-, ya que z es 1, o un alquilideno de 1 o 2 átomos de carbono sustituido por amino, alquilamino, o dialquilamino en el que cada grupo alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

75 14. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 que es un (S)-isómero quiralmente puro.

15. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 que es un (R)-isómero quiralmente puro.

## ES 2 282 147 T3

16. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 que es una mezcla del (S)-isómero y el (R)-isómero.
17. La utilización de un isómero (R) o (S) quiralmente puro de un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 o una mezcla de dichos isómeros en la preparación de un medicamento para tratar las siguientes alteraciones o enfermedades: shock séptico, sepsis, shock endotóxico, shock hemodinámico y síndrome séptico, lesión de reperfusión post-isquémica, malaria, infección micobacteriana, meningitis, psoriasis, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad fibrotica, caquexia, rechazo de injertos, cáncer, trastorno canceroso, trastorno oncogénico, enfermedad autoinmune, infecciones oportunistas en SIDA, artritis, artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, otros trastornos artríticos, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, eritema nodoso en lepra, lesiones por radiación, lesión hiperóxica alveolar, inflamación, enfermedad inflamatoria intestinal, úlceras aftosas, asma, síndrome del distrés respiratorio en adultos, síndrome de la inmunodeficiencia adquirida y trastorno neoplásico.
18. La utilización de acuerdo con la Reivindicación 17 en la que el medicamento sirve para el tratamiento de un trastorno neoplásico seleccionado del grupo consistente en cáncer de vejiga, glioblastoma, gliomas, astrocitoma, oligodendrogioma, cáncer de pecho, cáncer neuroendocrino, colangiosarcoma, cáncer colorrectal, cáncer de cabeza y cuello, cáncer hepatocelular, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide aguda, carcinoma de células de pulmón no microcítico, mesotelioma, linfoma no Hodgkins, linfoma cutáneo de linfocitos B, linfoma cutáneo de linfocitos T, melanoma, mieloma múltiple y enfermedad mieloproliferativa, cáncer ovárico, cáncer pancreático, cáncer de próstata, carcinoma de células renales y sarcoma de tejidos blandos en un mamífero.
19. La utilización de un isómero (R) o (S) quiralmente puro de un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 o una mezcla de dichos isómeros en la preparación de un medicamento para la reducción o inhibición de niveles no deseados de TNF $\alpha$  o metaloproteinasas de la matriz en mamíferos, o para el tratamiento de la angiogénesis no deseada en mamíferos.
20. Una composición farmacéutica que conste de (i) un isómero (R) o (S) quiralmente puro de un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 o una mezcla de dichos isómeros, para la administración en un régimen de dosis única o múltiple y (ii) un transportador farmacéuticamente aceptable para ello.
21. Una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 20 para la administración en un régimen de dosis única o múltiple a un mamífero para producir al menos uno de los efectos siguientes: reducción del nivel de TNF $\alpha$ , mejorar un trastorno oncogénico o canceroso, reducir la inflamación o mejorar una enfermedad autoinmune.
22. Una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 21 que contenga de 1 a 100 mg de dicho compuesto.
23. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 21 en la que dicha forma de dosificación es en polvo, comprimido o cápsula.
24. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 21 en la que dicha forma de dosificación es una composición inyectable.
25. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 21 que se administra en combinación con un agente terapéutico.
26. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 25 en la que dicho agente terapéutico es un esteroide, un agente neoplásico o un antibiótico.
27. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 23 en la que dicha composición contiene de 1 a 100 mg de dicho compuesto.
28. Un isómero (R) o (S) quiralmente puro de un compuesto de la Reivindicación 1, o una mezcla de dichos isómeros en la que el compuesto es: ciclopropil-N-[2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-1,3-dioxoisindolin-4-il]carboxamida; 4-[1-aza-2-(dimetilamino)vinil]-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletيل]isoindolina-1,3-diona; 4-[1-aza-2-(dimetilamino)prop-1-enil]-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletيل]isoindolina-1,3-diona; 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletيل]-4-(pirrolilmetil)isoindolina-1,3-diona; ciclopentil-N-[2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etyl]-1,3-dioxoisindolin-4-il]carboxamida; ciclopentil-N-[2-[1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(metilsulfonil)etyl]-1,3-dioxoisindolin-4-il]carboxamida; ciclopentil-N-[2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etyl]-1,3-dioxoisindolin-4-il]carboxamida; 3-[7-(ciclopropilcarbonilamino)-1-oxoisindolin-2-il]-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-N,N-dimetil-propanamida; 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etyl]-4-imidazolil-metil)-isoindolina-1,3-diona; 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-hidroxibutil]-4-(pirrolil-metil)isoindolina-1,3-diona; o 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-oxobutil]-4-(pirrolil-metil)isoindolina-1,3-diona.
29. Una composición farmacéutica que conste de (i) una mezcla de un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 28 para su administración con un régimen de dosis única o múltiple y (ii) un transportador farmacéuticamente aceptable para el mismo.