



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 343 744**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4035 (2006.01) **A61K 31/425** (2006.01)

C07D 209/46 (2006.01) **C07D 209/48** (2006.01)

C07D 209/56 (2006.01) **C07D 275/06** (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01) **A61P 31/00** (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06023050 .5**

96 Fecha de presentación : **19.10.1999**

97 Número de publicación de la solicitud: **1752148**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.02.2007**

54

Título: **Fenetilsulfonas sustituidas para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, infecciosas, inmunológicas o malignas.**

30

Prioridad: **30.10.1998 US 183049**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.08.2010

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.08.2010

73

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

72

Inventor/es: **Man, Hon-Wah y**
Muller, George

74

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 343 744 T3

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

Fenetilsulfonas sustituidas para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, infecciosas, inmunológicas o malignas.

La presente invención se refiere a fenetilsulfonas sustituidas, sustituidas en α respecto al grupo fenilo con un grupo 1-oxoisindolina, al método para reducir los niveles del factor de necrosis tumoral α y al tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes en un mamífero por administración de dicho derivado y a composiciones farmacéuticas de dichos derivados.

Antecedentes de la invención

El factor de necrosis tumoral α , o TNF α , es una citoquina que es liberada principalmente por fagocitos mononucleares en respuesta a varios inmunoestimuladores. Cuando se administra a animales o seres humanos, provoca inflamación, fiebre, efectos cardiovasculares, hemorragia, coagulación y respuestas en fase aguda similares a las observadas durante infecciones agudas y estados de choque. Por consiguiente la producción excesiva o no regulada de TNF α ha sido implicada en diversos estados morbosos. Estos incluyen endotoxemia o síndrome de choque tóxico {Tracey *et al.*, *Nature* 330, 662-664 (1987) y Hinshaw *et al.*, *Circ. Shock* 30, 279-292 (1990)}; artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, IBD, caquexia {Dezube *et al.*, *Lancet*, 335 (8690), 662 (1990)} y síndrome de dificultad respiratoria en el adulto (abreviadamente en lo sucesivo ARDS, por la expresión inglesa *Adult Respiratory Distress Syndrome*) en el que se detectó una concentración de TNF α superior a 12.000 pg/mL en los aspirados pulmonares de pacientes con dicho síndrome {Millar *et al.* *Lancet* 2(8665), 712-714 (1989)}. La infusión sistémica del TNF α recombinante también dio como resultado cambios observados típicamente en los pacientes con ARDS {Ferrai-Baliviera *et al.*, *Arch. Surg.* 124(12), 1400-1405 (1989)}.

El TNF α parece estar implicado en enfermedades de resorción ósea, incluyendo la artritis. Cuando se activan los leucocitos producen resorción ósea, una actividad a la que los datos sugieren que contribuye el TNF α . {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 α estimula la resorción ósea e inhibe la formación ósea *in vitro* e *in vivo* mediante la estimulación de la formación de osteoblastos y la activación combinada con la inhibición de la función de los osteoblastos. Aunque el TNF α puede estar implicado en muchas enfermedades con resorción ósea, incluyendo la artritis, una relación más convincente con la enfermedad es la asociación entre la producción de TNF α por tejidos tumorales u hospedantes y la hipercalcemia paraneoplásica asociada con malignidad {*Calci. Tissue Int. (US)* 46(Suppl.), S3-10 (1990)}. En la reacción injerto contra hospedante, el aumento de los niveles de TNF α en el suero se ha asociado con la mayor complicación después de trasplantes de médula ósea alogénicos agudos {Holler *et al.*, *Blood*, 75(4), 1011-1016 (1990)}.

El paludismo cerebral es un síndrome neurológico hiperagudo letal asociado a altos niveles de TNF α en sangre y es la complicación más grave que se presenta en los enfermos con paludismo. Los niveles de TNF α en suero están relacionados directamente con la gravedad de la enfermedad y con el pronóstico en pacientes con ataques de paludismo agudos {Grau *et al.*, *N. Engl. J. Med.* 320(24), 1526-1591 (1989)}.

Se sabe que la angiogénesis inducida por macrófagos es mediada por TNF α . Leibovich *et al.*, {*Nature*, 329, 630-632 (1987)} mostró que el TNF α induce *in vivo* la formación de vasos sanguíneos capilares en la córnea de ratas y el desarrollo de membranas corioalantoideas en pollitos a dosis muy bajas y sugiere que el TNF α es un candidato para inducir la angiogénesis en inflamaciones, reparación de heridas y crecimiento de tumores. La producción de TNF α se ha asociado también con estados cancerígenos, particularmente tumores inducidos {Ching *et al.*, *Brit. J. Cancer* (1955) 72, 339-343 y Koch, *Progress in Medicinal Chemistry*, 22, 166-242 (1985)}.

El TNF α juega también un papel en el campo de las enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas. La deposición de partículas de sílice conduce a la silicosis, una enfermedad de insuficiencia respiratoria progresiva provocada por una reacción fibrótica. El anticuerpo para TNF α bloqueaba completamente la fibrosis pulmonar inducida por sílice en ratones {Pignet *et al.*, *Nature*, 344:245-247 (1990)}. Se han encontrado altos niveles de producción de TNF α (en el suero y en macrófagos aislados) en modelos animales con fibrosis inducida por sílice y amianto {Bissonnette *et al.*, *Inflammation* 13(3), 329-339 (1989)}. También se ha encontrado que macrófagos alveolares de pacientes con sarcoidosis pulmonar liberan espontáneamente cantidades masivas de TNF α en comparación con los macrófagos de donantes normales {Baughmau *et al.*, *J. Lab. Clin. Med.* 115(1) 36-42 (1990)}.

El TNF α está también implicado en la respuesta inflamatoria que sigue a una reperusión, denominada lesión por reperusión, y es la causa principal de la lesión tisular después de pérdida de flujo sanguíneo {Vedder *et al.*, *PNAS* 87, 2643-2646 (1990)}. El TNF α también altera las propiedades de las células endoteliales y posee diversas propiedades pro-coagulantes, tal como la producción de un aumento en la actividad pro-coagulante del factor tisular y la supresión de la vía de la proteína C anticoagulante, así como el descenso de la expresión de trombomodulina {Sherry *et al.*, *J. Cell Biol.* 107, 1269-1277 (1988)}. El TNF α presenta actividades pro-inflamatorias que junto con su producción temprana (durante la etapa inicial de un proceso inflamatorio) lo convierte en un probable mediador de la lesión tisular en diversos trastornos importantes incluyendo, aunque sin estar limitados a ellos, infarto de miocardio, ictus y choque circulatorio. De importancia específica puede ser la expresión inducida por TNF α de moléculas de adhesión, tal como

la molécula de adhesión intercelular (ICAM) o la molécula de adhesión de leucocitos endoteliales (ELAM) en células endoteliales {Munro *et al.*, *Am. J Path.* 135(1),121-132 (1989)}.

5 El bloqueo de TNF α con anticuerpos anti-TNF α monoclonales ha demostrado que 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(1) 129-135}.

Además, se sabe que el TNF α 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);
10 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). Han sido identificados al menos tres tipos o cepas del VIH; es decir VIH-1, VIH-2 y VIH-3. Como consecuencia de la infección por VIH, se deteriora la inmunidad mediada por linfocitos T y los individuos infectados manifiestan graves infecciones oportunistas o neoplasias atípicas. La entrada del VIH en los linfocitos T requiere la activación de los linfocitos T. Otros virus, tales como VIH-1, VIH-2, infectan los linfocitos T después de su activación y
15 dicha expresión y/o replicación de la proteína del virus está mediada o mantenida por dicha activación de los linfocitos T. Una vez que los linfocitos T activados están infectados con VIH, los linfocitos T deben continuar siendo mantenidos en estado activado para permitir la expresión de los genes del VIH o la replicación del VIH. Las citoquinas, específicamente el TNF α , están implicadas en la expresión de las proteínas del VIH mediada por linfocitos T o en la replicación
20 del virus jugando un papel en el mantenimiento de la activación de los linfocitos T. Por consiguiente, la interferencia de la actividad de las citoquinas, tal como evitando o inhibiendo la producción de citoquinas, principalmente el TNF α en un individuo infectado con VIH ayuda a limitar el mantenimiento de los linfocitos T provocado por la infección por VIH.

25 Monocitos, macrófagos y células relacionadas, tales como células de Kupffer y neurogliocitos, han sido también implicados en el mantenimiento de la infección por VIH. Estas células, como los linfocitos T, son dianas para la replicación viral y el nivel de replicación viral depende del estado de activación de las células. {Rosenberg *et al.*, *The Immunopathogenesis of HIV Infection, Advances in Immunology*, 57 (1989)}. Se ha demostrado que las citoquinas, tales como el TNF α , activan la replicación del VIH en monocitos o macrófagos {Poli *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*,
30 87, 782-784 (1990)}; por consiguiente la prevención o inhibición de la producción o actividad de citoquinas ayuda a limitar la progresión de VIH en los linfocitos T. Otros estudios han identificado el TNF α como un factor común en la activación del VIH *in vitro* y han proporcionado un claro mecanismo de acción por medio de una proteína reguladora nuclear encontrada en el citoplasma de las células (Osborn, *et al.*, *PNAS* 86, 2336-2340). Esta prueba sugiere que una reducción de la síntesis de TNF α puede tener un efecto antiviral en las infecciones por VIH, reduciendo la transcripción
35 y por consiguiente la producción de virus.

En el SIDA, la replicación viral del VIH latente en las líneas de linfocitos T y macrófagos puede ser inducida por el TNF α {Folks *et al.*, *PNAS* 86, 2365-2368 (1989)}. Un mecanismo molecular para la actividad inductora del virus es sugerido por la capacidad del TNF α para activar una proteína reguladora de genes (NF κ B) encontrada en el
40 citoplasma de las células, que promueve la replicación mediante la unión a una secuencia de los genes reguladores virales (LTR) {Osborn *et al.*, *PNAS* 86, 2336-2340 (1989)}. El elevado contenido de TNF α en suero y los altos niveles de producción espontánea de TNF α en los monocitos de la sangre periférica de los pacientes sugiere la existencia de TNF α en la caquexia asociada al SIDA {Wright *et al.*, *J Immunol.* 141(1), 99-104 (1988)}. El TNF α ha sido implicado en diversos papeles con otras infecciones virales, tales como las producidas por el citomegalovirus (CMV), el virus de
45 la gripe, adenovirus y la familia de herpesvirus por razones similares a las citadas.

El factor nuclear κ B (NF κ B) es un activador transcripcional pleotrópico (Lenardo, *et al.*, *Cell* 1989, 58, 227-29). El NF κ B ha sido implicado como activador transcripcional en una variedad de enfermedades y estados inflamatorios y se cree que regula los niveles de citoquina incluyendo el TNF α , aunque sin estar limitado a él, y también que
50 es un activador de la transcripción del VIH (Dbaibo, *et al.*, *J. Biol. Chem.* 1993, 17762-66; Duh *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1989, 86, 5974-78; Bachelier *et al.*, *Nature* 1991, 350, 709-12; Boswas *et al.*, *J. Acquired Immune Deficiency Syndrome* 1993, 6, 778-786; Suzuki *et al.*, *Biochem. and Biophys. Res. Comm.* 1993, 193, 277-83; Suzuki *et al.*, *Biochem. and Biophys. Res. Comm.* 1992, 189, 1709-15; Suzuki *et al.*, *Biochem. Mol. Bio. Int.* 1993, 31(4), 693-700; Shakhov *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1990, 171, 35-47; y Staal *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*
55 *USA* 1990, 87, 9943-47). Por consiguiente, la inhibición de la unión del factor NF κ B puede regular la transcripción del gen o genes de las citoquinas y mediante esta modulación y otros mecanismos ser útil en la inhibición de una multitud de estados morbosos. Los compuestos descritos en la presente memoria pueden inhibir la acción del factor NF κ B en el núcleo y de esta manera ser útiles en el tratamiento de una variedad de enfermedades incluyendo, aunque sin estar limitadas a ellas, artritis reumatoide, espondiloartritis anquilosante, artrosis, otros estados
60 artríticos, cáncer, choque septicémico, septicemia, enfermedad endotóxica, enfermedad del injerto contra el hospedante, enfermedad consuntiva, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, ENL (eritema nudoso leproso) en la lepra, VIH, SIDA e infecciones oportunistas en el SIDA. Los niveles de TNF α y NF κ B están influenciados por un bucle de retroalimentación recíproca. Como se ha indicado antes, los compuestos de la presente invención influyen sobre los niveles tanto de TNF α como de
65 NF κ B.

Muchas funciones celulares están mediadas por los niveles de 3',5'-monofosfato cíclico de adenosina (cAMP). Dichas funciones celulares pueden contribuir a enfermedades y estados inflamatorios incluyendo asma, inflamación y

otros estados {Lowe and Cheng, *Drugs of the Future*, 17(9), 799-807, 1992}. Se ha demostrado que el aumento de los niveles de cAMP en leucocitos inflamatorios inhibe su activación y la liberación posterior de mediadores inflamatorios, incluyendo $TNF\alpha$ y $NF\kappa B$. Altos niveles de cAMP conducen también a la relajación del músculo liso de las vías respiratorias.

5 El mecanismo celular primario para la inactivación del cAMP es la rotura del cAMP por una familia de isoenzimas denominadas fosfodiesterasas (PDE) de nucleótidos cíclicos (Beavo y Reitsnyder, *Trends in Pharm*, 11, 154-155, 1990). Se conocen siete miembros de la familia de las PDE. Se sabe, por ejemplo, que la inhibición de la PDE tipo IV es particularmente eficaz tanto en la inhibición de la liberación de los mediadores inflamatorios como en la relajación del músculo liso de las vías respiratorias (Verghese, *et al.*, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 272(3), 1313-1320, 1995). Por consiguiente, los compuestos que inhiben específicamente la PDE IV, presentaran la inhibición deseable de la inflamación y relajación del músculo liso de las vías respiratorias con un mínimo de efectos secundarios indeseables, tales como efectos cardiovasculares o anti-plaquetas. A los inhibidores de la PDE IV usados generalmente les falta la acción selectiva a dosis terapéuticas aceptables. Los compuestos de la presente invención son útiles en la inhibición de las fosfodiesterasas, particularmente la PDE III y la PDE IV, y en el tratamiento de estados morbosos mediados por ellas.

La disminución de los niveles de $TNF\alpha$, el aumento de los niveles de cAMP y la inhibición de PDE IV constituyen por tanto estrategias terapéuticas valiosas para el tratamiento de muchas enfermedades inflamatorias, infecciosas, inmunológicas o malignas. Estas incluyen, aunque sin estar restringidas a ellas, choque septicémico, septicemia, choque endotóxico, choque hemodinámico y síndrome septicémico, lesión posterior a una infusión isquémica, paludismo, infección micobacteriana, meningitis, psoriasis, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad fibrósica, caquexia, rechazo del injerto, cáncer, enfermedad autoinmune, infecciones oportunistas en el SIDA, artritis reumatoide, espondiloartritis anquilosante, artrosis, otros estados atríticos, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, ENL en la lepra, lesiones por irradiación y lesión alveolar hiperóxica. Los esfuerzos previos dirigidos a la supresión de los efectos de $TNF\alpha$ han oscilado desde la utilización de esteroides, tales como dexametasona y prednisolona, hasta el uso de anticuerpos tanto policlonales como monoclonales {Beutler *et al.*, *Science* 234, 470-474 (1985); WO 92/11383}.

30 Descripción detallada

La presente invención se basa en el descubrimiento de que ciertos compuestos no polipéptidos descritos más exhaustivamente en la presente memoria disminuyen los niveles de $TNF\alpha$. En particular, la invención se refiere a un isómero (+) ópticamente puro, a un isómero (-) ópticamente puro o a una mezcla racémica de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-5-acetamidoisindolina-1,3-diona.

El compuesto se utiliza, bajo la supervisión de profesionales cualificados, para inhibir los efectos indeseables de $TNF\alpha$ y PDE IV. El compuesto puede administrarse por vía oral, rectal o parenteral, sólo o en combinación con otros agentes terapéuticos incluyendo antibióticos, esteroides, etc., a un mamífero que necesite dicho tratamiento.

El compuesto se puede utilizar también tópicamente en el tratamiento o profilaxis de estados morbosos tópicos mediados o exacerbados por una producción excesiva de $TNF\alpha$ y PDE IV, respectivamente, tales como infecciones virales como las provocadas por los herpesvirus, o conjuntivitis virales, psoriasis, dermatitis atópica, etc.

El compuesto se puede utilizar también en el tratamiento veterinario de mamíferos no humanos que necesiten la prevención o inhibición de la producción de $TNF\alpha$. Las enfermedades mediadas por $TNF\alpha$ que pueden tratarse terapéutica o profilácticamente en animales incluyen estados morbosos tales como los citados anteriormente, pero en particular las infecciones virales. Ejemplos incluyen virus de la inmunodeficiencia felina, virus de la anemia infecciosa equina, virus de la artritis caprina, virus *visna*, virus *maedi*, así como otros lentivirus.

55

60

65

ES 2 343 744 T3

En una primera realización, los compuestos de isoindolinona de la presente invención pueden prepararse mediante la reacción de un anhídrido ftálico apropiadamente sustituido y una etilamina sustituida:

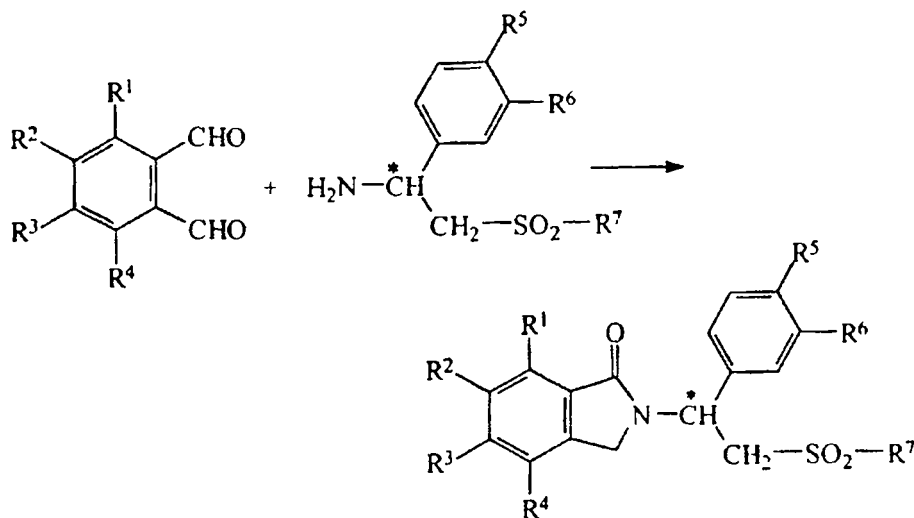
5

10

15

20

25



en la que R¹, R² y R⁴ son hidrógeno, R³ es NHCOCH₃, R⁵ es metoxi, R⁶ es etoxi y R⁷ es metilo, en el producto final.

30

Los dos reactivos se calientan juntos, con o sin disolvente, y el producto se aísla y purifica por medios convencionales, tal como cromatografía. Puesto que R³ debe ser amino en la sulfona final, generalmente es deseable utilizar en la reacción del anhídrido ftálico y la etilamina sustituida el compuesto nitro correspondiente y a continuación convertir catalíticamente la nitroisoindolinona resultante después de su formación. Alternativamente, los grupos amino y otros grupos que pueden reaccionar se pueden convertir en un grupo apropiadamente protegido.

35

40

La expresión "grupos protectores" utilizada en la presente memoria significa grupos que no se encuentran generalmente en los compuestos terapéuticos finales, si no que son introducidos intencionadamente en alguna etapa de la síntesis con el fin de proteger a los grupos que podrían ser alterados durante la manipulación química. Dichos grupos protectores se separan en las últimas etapas de la síntesis y los compuestos que llevan dichos grupos protectores son por consiguiente de gran importancia como compuestos químicos intermedios (aunque algunos derivados presentan también actividad biológica). Por tanto la estructura precisa del grupo protector no es crítica. Numerosas reacciones para la formación y separación de dichos grupos protectores están descritas en diversos trabajos típicos incluyendo, por ejemplo, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York, 1973; Greene, Th. W. "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, New York, 1981; "The Peptides", Vol. 1, Schröder and Lubke, Academic Press, London and New York, 1965; "Methoden der organischen Chemie", Houben-Weyl, 4th Edition, Vol. 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

45

50

Un grupo amino puede ser protegido como una amida utilizando un grupo acilo que se puede separar selectivamente en condiciones suaves, especialmente benciloxycarbonilo, formilo o un grupo alcanilo inferior ramificado en la posición 1 o α con relación al grupo carbonilo, particularmente alcanilo terciario, tal como pivaloilo, estando el grupo alcanilo inferior sustituido en la posición α con relación al grupo carbonilo, como por ejemplo trifluoroacetilo.

Los agentes de acoplamiento incluyen reactivos tales como dicitclohexilcarbodiimida y N,N'-carbonildiimidazol.

55

60

El compuesto posee un centro de quiralidad y puede presentar isómeros ópticos. Tanto los racematos de estos isómeros como los isómeros individuales propiamente dichos, así como los diastereoisómeros cuando existen dos centros quirales, están comprendidos en el alcance de la presente invención. Los racematos pueden utilizarse tal cual o se pueden separar en sus isómeros individuales mecánicamente tal como por cromatografía con un absorbente quiral. Alternativamente, los isómeros individuales se pueden preparar en forma quiral o separar químicamente de una mezcla formando sales con un ácido quiral, tales como los enantiómeros individuales de ácido 10-canfosulfónico, ácido canfórico, ácido α -bromocanfórico, ácido metoxiacético, ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido málico, ácido pirrolidon-5-carboxílico y similares y a continuación liberando una o ambas de las bases resueltas, repetir opcionalmente el proceso, de modo que se obtenga cada una o ambas bases sustancialmente libres de la otra; es decir en forma que tengan una pureza óptica > 95%.

65

La invención proporciona además: el uso de la 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfonietil]-5.-acetamidoisoindolina-1,3-diona para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria; el uso de la 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-

ES 2 343 744 T3

metilsulfoniletil]-5-acetamidoisindolina-1,3-diona para el tratamiento de asma; el uso de la 2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-5-acetamidoisindolina-1,3-diona para el tratamiento de una enfermedad de resorción ósea; y el uso de la 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-5-acetamidoisindolina-1,3-diona para el tratamiento de choque septicémico, septicemia, choque endotóxico, choque hemodinámico, síndrome septicémico, lesión posterior a una infusión isquémica, paludismo, infección micobacteriana, meningitis, psoriasis, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad fibrósica, caquexia, reacción del injerto contra el hospedante, cáncer, enfermedad autoinmune, VIH, SIDA, infecciones oportunistas asociadas al SIDA, artritis reumatoide, espondiloartritis anquilosante, artrosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, ENL en la lepra, lesiones por irradiación, lesión alveolar hiperóxica, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de dificultad respiratoria en el adulto, hipercalcemia, sarcoidosis pulmonar, citomegalovirus, virus de la gripe, adenovirus, herpes, enfermedad consuntiva o lesión tisular.

Las formas farmacéuticas orales incluyen, comprimidos, cápsulas, grageas y formas farmacéuticas comprimidas de forma similar que contienen de 1 a 100 mg de fármaco por unidad de dosificación. Las soluciones salinas isotónicas que contienen de 20 a 100 mg/mL pueden ser utilizadas para administración parenteral incluyendo las vías de administración intramuscular, intratecal, intravenosa e intra-arterial. La administración rectal puede efectuarse utilizando supositorios formulados a partir de vehículos convencionales, tales como manteca de cacao.

Las composiciones farmacéuticas comprenden por tanto el compuesto de la presente invención asociado con al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Para preparar dichas composiciones, los principios activos se mezclan o diluyen generalmente con un excipiente o se encierran en un soporte que puede estar en forma de cápsula o sobre. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semi-sólido o líquido que actúa como vehículo, soporte o medio para el ingrediente activo. Por tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, cápsulas de gelatina blandas y duras, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles. Ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón, goma arábiga, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidina, celulosa, agua, jarabe y metilcelulosa, las formulaciones pueden incluir además agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral, agentes humectantes, agentes emulsionantes y de puesta en suspensión, agentes conservantes tales como metil- y propil-hidroxibenzoatos, agentes edulcorantes o agentes aromatizantes.

Las composiciones se formulan preferiblemente en forma farmacéutica unitaria, lo que significa unidades físicamente individuales adecuadas como una dosificación unitaria o una fracción predeterminada de una dosis unitaria para ser administrada en un régimen de dosificación simple o múltiple a seres humanos y a otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado asociado a un excipiente farmacéutico adecuad. Las composiciones pueden formularse de modo que proporcionen una liberación inmediata, prolongada o retardada del principio activo después de su administración al paciente aplicando procedimientos muy conocidos en la técnica.

Los siguientes ejemplos servirán para ilustrar más la naturaleza de esta invención, pero no deben entenderse como limitativos de su alcance, el cual únicamente está definido por las reivindicaciones que se acompañan.

Ejemplo comparativo 1

1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-metilfulfoniletilamina

A una solución agitada de dimetil-sulfona (3,70 g, 39,4 mmol) en tetrahidrofurano (350 mL), se añadió n-butil-litio (17,5 mL, 2,5 M, 43,8 mmol) bajo nitrógeno a -78°C y la mezcla se agitó a 78°C durante 25 minutos. A una solución agitada de 3-etoxi-4-metoxibenzaldehído (7,10 g, 39,4 mmol) en tetrahidrofurano (40 mL) bajo nitrógeno en un matraz separado a 0°C se añadió hexametildisilazida de litio (43,0 mL, 1,0 M, 43,0 mmol) en hexano. Después de 15 min, se añadió a la mezcla resultante a 0°C eterato de trifluoruro de boro (10,0 mL, 78,9 mmol). Alter 5 minutos, esta solución se añadió con una jeringa a la solución de sulfona a -78°C. Se dejó que la solución se calentara hasta la temperatura ambiente durante una hora. A continuación la mezcla resultante se enfrió bruscamente con carbonato de potasio (32 g) y agua (200 mL). La mezcla se agitó durante 30 minutos y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 X 200 mL). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua (50 mL), salmuera (50 mL) y se secaron a continuación sobre sulfato de magnesio. Se separó a vacío el disolvente y el sólido resultante se agitó con éter (100 mL) y ácido clorhídrico 4 N (100 mL) durante 15 minutos. Se separó la capa acuosa y la capa orgánica se extrajo con ácido clorhídrico 4 N (30 mL). Las capas acuosas reunidas de lavaron con éter (50 mL), se agitaron y se enfriaron en un baño de hielo y se ajustó el pH a 14 con hidróxido de sodio (5 N). Esta solución se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 mL) y las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (50 mL) y se secaron sobre carbonato de sodio y sulfato de sodio. La separación del disolvente a vacío dió un aceite que se agitó con éter (20 mL) durante 20 minutos obteniéndose una suspensión. La suspensión se filtró y el sólido se lavó con éter (20 mL) y a continuación se secó en un horno a vacío obteniéndose 1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfonil-etilamina como un sólido blancuzco (4,17 g, 39%); p.f., 116,5-117,0°C; ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,47 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₃), 1,92 (s ancho, 2H, NH₂), 2,91 (s, 3H, SO₂CH₃), 3,19 (dd, J = 3,5, 14 Hz, 1H, CHH), 3,36 (dd, J = 9,3, 14 Hz, 1H, CHH), 3,87 (s, 3H, CH₃), 4,10 (q, J = 7 Hz, 2H, CH₂), 4,60 (dd, J = 3,5, 9 Hz, 1H, CH), 6,83-6,93 (m, 3H, Ar); ¹³C RMN (CDCl₃) δ 14,75, 42,42, 50,94, 55,99, 63,18, 64,44, 110,71, 111,67, 118,21, 135,55, 148,72, 149,09; Análisis Calculado para C₁₂H₁₉NO₄S:C, 52,73; H, 7,01; N, 5,12. Encontrado; C, 52,82; H, 6,69; N, 4,99.

Ejemplo comparativo 2

1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-(N,N-dimetilaminosulfonil)etilamina

5 La 1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-(N,N-dimetilaminosulfonil)etilamina se preparó por un procedimiento análogo al del Ejemplo 1 a partir de N,N-dimetil-metanosulfonamida (685 mg, 5,56 mmol) y n-butil-litio (2,5 mL, 2,5 M, 6,3 mmol) en tetrahidrofurano (90 mL), y 3-etoxi-4-metoxibenzaldehído (1,0 g, 5,5 mmol), hexametildisilazida de litio (4,7 mL, 1,3 M, 6,1 mmol) y eterato de trifluoruro de boro (1,4 mL, 11 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL). Se obtuvo el producto como un sólido blanco (360 mg, rendimiento 21%): p.f., 82,0-83,0°C; ¹H RMN (CDCl₃); δ 1,48 (t, J = 7,5 Hz, 3H, CH₃), 1,91 (s ancho, 2H, NH₂), 2,88 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3,05 (dd, J = 3,0, 13,5 Hz, 1H, CHH), 3,12 (dd, J = 9,2, 13,5 Hz, 1H, CHH), 3,88 (s, 3H, CH₃), 4,12 (q, J = 7,0 Hz, 2H, CH₂), 4,61 (dd, J = 2,9, 9,2 Hz, 1H, NCH), 6,83-6,99 (m, 3H, Ar); ¹³CRMN (CDCl₃) δ 14,81, 37,42, 51,02, 56,03, 64,41, 110,74, 111,55, 118,35, 135,97, 148,64, 148,96; Análisis Calculado para C₁₃H₂₂NO₄S: C, 51,64; H, 7,33; N, 9,26. Encontrado: C, 51,41; H, 7,11; N, 9,10.

15

Ejemplo comparativo 3

2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]isoindolin-1-ona

20 Una mezcla agitada de 1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletilamina (100 mg, 0,37 mmol) y dicarboxaldehído 1,2-ftálico (49 mg, 0,37 mmol) en ácido acético (2 mL) se calentó a reflujo durante 15 minutos. La separación *a vacío* del disolvente y la cromatografía dieron un aceite que se agitó con éter (2 mL). La suspensión resultante se filtró obteniéndose 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]isoindolin-1-ona como un sólido amarillo claro (100 mg, rendimiento 70%): p.f., 130,0-134,0°C; ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,45 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₃), 2,96 (s, 3H, CH₃), 3,70 (dd, J = 4,5, 14,7 Hz, 1H, CHH), 3,86 (s, 3H, CH₃), 4,07 (q, J = 6,9 Hz, 2H, CH₂), 4,25 (d, J = 16,5 Hz, 1H, CHH), 4,31 (dd, J = 10,3, 14,5 Hz, 1H, CHH), 4,46 (d, J = 16 Hz, 1H, CHH), 5,71 (dd, J = 4,5, 10,3 Hz, 1H, NCH), 6,84-7,01 (m, 3H, Ar), 7,38-7,56 (m, 3H, Ar), 7,85 (d, J = 6,9 Hz, 1H, Ar); ¹²C RMN (CDCl₃) δ 14,65, 41,33, 46,27, 52,33, 55,95, 56,00, 65,56, 111,45, 112,28, 119,30, 122,85, 123,85, 128,13, 129,89, 131,80, 132,27, 141,26, 149,62, 169,09; Análisis Calculado para: C₂₀H₂₃NO₅S; C 61,68; H, 5,95; N, 3,60. Encontrado: C, 61,68, H, 6,06; N, 3,62.

30

Ejemplo comparativo 4

2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-(N,N-dimetilaminosulfonil)etil]isoindolin-1-ona

35

La 2[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(N,N-dimetilaminosulfonil)etil]isoindolin-1-ona se preparó por el procedimiento del Ejemplo 3 a partir de 1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(N,N-dimetilaminosulfonil)etilamina (150 mg, 0,49 mmol) y dicarboxaldehído 1,2-ftálico (67 mg, 0,49 mmol) en ácido acético (2 mL). El producto se obtuvo como un sólido (142 mg, rendimiento 69%): p.f., 165,0-167,0°C; ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,45 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₃), 2,86 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3,58 (dd, J = 4,7, 14,4 Hz, 1H, CHH), 3,86 (s, 3H, CH₃), 4,08 (q, J = 7 Hz, 2H, CH₂), 4,30 (d, J = 16,5 Hz, 1H, NCHH), 4,33 (dd, J = 9, 14,4 Hz, 1H, CHH), 4,49 (d, J = 16,5 Hz, 1H, NCHH), 5,60 (dd, J = 4,7, 9,5 Hz, 1H, NCH), 6,83 (d, J = 8,3 Hz, 1H, Ar), 6,98 (dd, J = 2, 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,06 (d, J = 2 Hz, 1H, Ar), 7,37-7,56 (m, 3H, Ar), 7,84 (d, J = 7 Hz, 1H, Ar), ¹³C RMN (CDCl₃) δ 14,69, 37,31, 48,64, 49,73, 52,91, 52,95, 64,54, 111,31, 112,46, 119,29, 122,76, 123,72, 128,03, 130,67, 131,55, 132,75, 141,26, 148,73, 149,39, 168,63; Análisis Calculado para C₂₁H₂₆NO₅S: C, 60,27; H, 6,26; N, 6,69. Encontrado: C, 60,04; H, 6,10; N, 6,62.

45

Ejemplo comparativo 5

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

Una mezcla de 1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletilamina (200 mg, 0,73 mmol) e hidrógeno-carbonato de sodio (80 mg, 0,95 mmol) en acetonitrilo y agua (2 mL de cada uno) se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 minutos. A la solución resultante se añadió N-etoxicarbonilftalimida (170 mg, 0,78 mmol). Después de 17 horas, la solución resultante se agitó con ácido clorhídrico (2 mL, 4 N) y agua (30 mL) a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Se filtró la suspensión resultante y el sólido se lavó con agua (2 X 25 mL) y a continuación se secó a vacío durante una noche (60°C, <133,32 Pa) obteniéndose 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]isoindolina-1,3-diona como un sólido (206 mg, rendimiento 70%): p.f., 151,0-152,0°C; ¹HRMN (CDCl₃); δ 1,46 (t, J = 6,9 Hz, 3H, CH₃), 2,84 (s, 3H, CH₃), 3,78 (dd, J = 4,8, 14,4 Hz, 1H, CHH), 3,84 (s, 3H, CH₃), 4,10 (q, J = 7 Hz, 2H, CH₂), 4,54 (dd, J = 10,1, 14,4 Hz, 1H, CHH), 5,90 (dd, J = 4,8, 10,1 Hz, 1H, NCH), 6,83 (d, J = 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,11-7,15 (m, 2H, Ar), 7,67-7,73 (m, 2H, Ar), 7,80-7,84 (m, 2H, Ar); ¹³CRMN(CDCl₃) δ 14,63, 41,49, 48,84, 54,82, 55,89, 64,45, 111,43, 112,50, 120,43, 123,51, 129,56, 131,58, 134,17, 148,57, 149,63, 167,80; Análisis Calculado para C₂₀H₂₁NO₆S: C, 59,54; H, 5,25; N, 3,47. Encontrado: C, 59,66; H, 5,28; N, 3,29.

65

ES 2 343 744 T3

Ejemplo comparativo 6

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

5 Una mezcla agitada de 1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfonilmetilamina (1,0 g, 3,7 mmol) y anhídrido 4-nitroftálico (706 mg, 3,66 mmol) se calentó hasta su fusión durante 6 minutos. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La cromatografía del aceite resultante dio 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-5-nitroisindolina-1,3-diona como un sólido (1,42 g, rendimiento 87%): p.f., 255,0-256,0°C; ¹H RMN (CDCl₃); δ 1,47 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₃), 2,91 (s, 3H, CH₃), 3,71 (dd, J = 4,2, 14,3 Hz, 1H, CHH), 3,85 (d, 3H, CH₃), 4,10 (q, J = 7 Hz, 2H, CH₂), 4,59 (dd, J = 11,1, 14,1 Hz, 1H, CHH), 5,94 (dd, J = 4,1, 10,9 Hz, 1H, NCH), 6,82-6,86 (m, 2H, Ar), 7,09-7,14 (m, 2H, Ar), 8,01-8,04 (m, 1H, Ar), 8,56-8,65 (m, 1H, Ar), ¹³C RMN (CDCl₃) δ 14,67, 41,61, 49,16, 53,99, 55,96, 64,54, 111,48, 112,39, 118,98, 120,48, 124,79, 128,73, 129,39, 133,06, 136,03, 148,71, 149,92, 151,79, 165,56, 165,74; Análisis Calculado para C₂₀H₂₆NO₈S: C, 53,57; H, 4,50; N, 6,23. Encontrado: C, 53,59; H, 4,58; N, 5,88.

15 Ejemplo comparativo 7

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

20 Una mezcla de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-5-nitroisindolina-1,3-diona (600 mg, 1,33 mmol) y Pd/C (100 mg, 10%) en acetato de etilo (40 mL) se agitó bajo hidrógeno (0,34 MPa) durante 7 h en un agitador de tipo Parr. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y esta almohadilla se lavó con acetato de etilo (50 mL). El filtrado se concentró a vacío obteniéndose un sólido. Este sólido se agitó en una mezcla de cloruro de metileno (2 mL) y hexano (10 mL). Se filtró la suspensión resultante obteniéndose 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-5-aminoisindolina-1,3-diona como un sólido amarillo (500 mg, rendimiento 90%): p.f., 224,5-227,0°C; ¹H RMN (DMSO-d₆); δ 1,32 (t, J = 6,8 Hz, 3H, CH₃), 2,99 (s, 3H, CH₃), 3,73 (s, 3H, CH₃), 3,73 (s, 3H, CH₃), 4,00 (q, J = 7 Hz, 2H, CH₂), 4,03-4,09 (m, 1H, CHH), 4,34 (dd, J = 10,3, 14,2 Hz, 1H, CHH), 5,70 (dd, J = 3,7, 10,2 Hz, 1H, NCH), 6,52 (s ancho, 2H, NH₂), 6,79-6,81 (m, 1H, Ar), 6,92 (s ancho, 3H, Ar), 7,06 (s ancho, 1H, Ar), 7,48 (d, J = 8,2 Hz, 1H, Ar); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 14,64, 40,99, 46,99, 53,34, 55,46, 63,80, 106,99, 111,78, 112,31, 116,12, 116,80, 118,61, 30 125,12, 130,33, 134,11, 147,80, 148,74, 155,13, 167,39, 167,86; Análisis Calculado para C₂₀H₂₂NO₆S: C, 57,41; H, 5,30; N, 6,69. Encontrado: C, 57,03; H, 5,40; N, 6,33.

Ejemplo comparativo 8

35 2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-nitroisindolina-1,3-diona

Una solución agitada de 1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletilamina (640 mg, 2,34 mmol) y anhídrido 3-nitroftálico (460 mg, 2,34 mmol) en ácido acético (10 mL) se calentó a reflujo durante 15 h. El disolvente se separó a vacío obteniéndose un aceite. La cromatografía del aceite resultante dio 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-nitroisindolina-1,3-diona como un sólido amarillo (850 mg, rendimiento 81%): p.f., 110,0-114,0°C; ¹H RMN, (CDCl₃); δ 1,47 (t, J = 7,0 Hz, 3H, CH₃), 2,90 (s, 3H, CH₃), 3,71 (dd, J = 4,3, 14,4 Hz, 1H, CHH), 3,85 (s, 3H, CH₃), 4,10 (q, J = 7,0 Hz, 2H, CH₃), 4,58 (dd, J = 10,7, 14,4 Hz, 1H, CHH), 5,93 (dd, J = 4,2, 10,7 Hz, 1H, NCH), 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 1H, Ar), 7,11-7,15 (m, 2H, Ar), 7,89 (t, J = 7,8 Hz, 1H, Ar), 8,08-8,13 (m, 2H, Ar); ¹³C RMN (CDCl₃) δ 14,67, 41,56, 49,19, 53,97, 55,96, 64,56, 111,52, 112,51, 120,62, 123,44, 127,35, 128,65, 128,84, 133,73, 135,48, 45 145,24, 148,68, 149,92, 162,53, 165,33; Análisis Calculado para C₂₀H₂₀NO₈S: C, 53,57; H, 4,50; N, 6,23. Encontrado: C, 53,54; H, 4,28; N, 6,32.

50 Ejemplo comparativo 9

2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-aminoisindolina-1,3-diona

55 Una mezcla de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-nitroisindolina-1,3-diona (710 mg, 1,58 mmol) y Pd/C (200 mg) en acetato de etilo/acetona (40 mL cada uno) se agitó bajo H₂ (0,34 MPa) en un agitador de tipo Parr durante 5 horas. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de sulfato de magnesio. El filtrado se concentró a vacío obteniéndose un aceite. El aceite se agitó con acetato de etilo (2 mL), hexano (2 mL) y éter (2 mL) durante 1 hora. Se filtró la suspensión resultante y el sólido se secó en un horno a vacío obteniéndose 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-aminoisindolina-1,3-diona como un sólido amarillo (550 mg, rendimiento 83%): p.f., 135,0-137,5°C; ¹H RMN (DMSO-d₆); δ 1,32 (t, J = 6,9 Hz, 3H, CH₃), 3,00 (s, 3H, CH₃), 3,73 (s, 3H, CH₃), 4,00 (q, J = 6,9 Hz, 2H, CH₃), 4,08 (dd, J = 4,2, 14,5 Hz, 1H, CHH), 4,36 (dd, J = 10,8, 14,2 Hz, 1H, CHH), 5,72 (dd, J = 4,1, 10,3 Hz, 1H, NCH), 6,51 (s ancho, SH, NH₂), 6,89-7,07 (m, 5H, Ar), 7,43 (t, J = 7,4 Hz, 1H, Ar), ¹³CRMN(CDCl₃) δ 14,68, 41,55, 48,62, 55,23, 55,93, 64,48, 110,70, 111,42, 112,52, 112,96, 120,38, 121,30, 129,95, 132,23, 135,37, 145,56, 148,56, 149,56, 168,19, 169,43; Análisis Calculado para C₂₀H₂₂NO₆S: C, 57,41; H, 5,30; N, 6,69. Encontrado: 65 C, 57,11; H, 5,23; N, 6,43.

ES 2 343 744 T3

Ejemplo comparativo 10

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

5 La 2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletíl]-4-metilisoindolina-1,3-diona se preparó por el procedimiento del Ejemplo 8 a partir de 1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletilamina (1,4 g, 5,0 mmol) y anhídrido 3-metilftálico (810 mg, 5,0 mmol) en ácido acético (15 mL) proporcionando 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletilamina (1,0 g, 3,7 mmol) y anhídrido 3-metilftálico (590 mg, 3,7 mmol). Se obtuvo el producto en forma de un sólido blanco (1,78 g, rendimiento 85%); p.f., 143,0-145,0°C; ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,46 (t, J = 7,0 Hz, 3H, CH₃), 2,67 (s, 3H, CH₃), 2,83 (s, 3H, CH₃), 3,79 (dd, J = 4,8, 14,5 Hz, 1H, CHH), 3,85 (s, CH, CH₃), 4,11 (q, J = 7,0 Hz, 2H, CH₂), 4,54 (dd, J = 9,8, 14,5 Hz, 1H, CHH), 5,89 (dd, J = 4,8, 9,9 Hz, 1H, NCH), 6,81-6,85 (m, 1H, Ar), 7,65 (d, J = 7,5 Hz, 1H, Ar); ¹³C RMN (CDCl₃) δ 14,65, 17,54, 41,49, 48,63, 54,89, 55,89, 64,44, 111,36, 112,48, 120,44, 121,17, 128,24, 129,69, 132,00, 133,69, 136,63, 138,29, 148,51, 149,55, 167,99, 168,46; Análisis Calculado para C₂₁H₂₃NO₆S: C, 60,42; H, 5,55; N, 3,36. Encontrado: C, 60,68; H 5,40; N 3,15.

15

Ejemplo comparativo 11

2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletíl]-5-metilisoindolina-1,3-diona

20

La 2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletíl]-5-metilisoindolina-1,3-diona se preparó por el procedimiento del Ejemplo 6 a partir de 1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletilamina (1,0 g, 3,7 mmol) y anhídrido 4-metilftálico (590 mg, 3,7 mmol). Se obtuvo el producto en forma de un sólido blanco (710 mg, rendimiento 46%): p.f., 87,0-89,0°C; ¹H RMN, (CDCl₃) δ 1,45 (t, J = 7,0 Hz, 3H, CH₃), 2,47 (s, 3H, CH₃), 2,84 (s, 3H, CH₃), 3,77-3,84 (m, 1H, CHH), 3,84 (s, 3H, CH₃), 4,09 (q, J = 7,0 Hz, 2H, CH₂), 4,54 (dd, J = 10,2, 14,4 Hz, 1H, CHH), 5,89 (dd, J = 4,7, 10,1 Hz, 1H, NCH), 6,83 (d, J = 8,0 Hz, 1H, Ar), 7,09-7,15 (m, 2H, Ar), 7,47 (d, J = 7,7 Hz, 1H, Ar), 7,60 (s, 1H, Ar), 7,67 (d, J = 7,6 Hz, 1H, Ar); ¹³C RMN (CDCl₃) δ 14,51, 21,77, 41,31, 48,56, 54,59, 55,73, 64,26, 111,24, 112,31, 120,25, 123,26, 123,86, 128,81, 129,57, 131,79, 134,59, 145,43, 148,34, 149,36, 167,72, 167,87; Análisis Calculado para C₂₁H₂₃NO₆S: C, 60,42; H, 5,55; N, 3,36. Encontrado: C, 60,34; H, 5,49; N, 3,21.

30

Ejemplo comparativo 12

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

35

La 2-[1-(3-etoxi-4-metilfenil)-2-metilsulfoniletíl]-4-acetamidoisoindolina-1,3-diona se preparó por el procedimiento del Ejemplo 8 a partir de 1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletilamina (1,0 g, 3,7 mmol) y anhídrido 3-acetamidofáltico (751 mg, 3,66 mmol) en ácido acético (20 mL). Se obtuvo el producto en forma de un sólido amarillo (1,0 g, rendimiento 59%): p.f., 144,0°C; ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,47 (t, J = 7,0 Hz, 3H, CH₃), 2,26 (s, 3H, CH₃), 2,88 (s, 3H, CH₃), 3,75 (dd, J = 4,4, 14,3 Hz, 1H, CHH), 5,87 (dd, J = 4,3, 10,5 Hz, 1H, NCH), 6,82-6,86 (m, 1H, Ar), 7,09-7,11 (m, 2H, Ar), 9,49 (s ancho, 1H, NH). ¹³CRMN (CDCl₃) δ 14,61, 24,85, 41,54, 48,44, 54,34, 55,85, 64,43, 111,37, 112,34, 115,04, 118,11, 120,21, 124,85, 129,17, 130,96, 136,01 137,52, 148,54, 149,65, 167,38, 169,09, 169,40; Análisis Calculado para C₂₂H₂₄NO₇S: C, 57,38; H, 5,25; N, 6,08. Encontrado: C, 57,31; H, 5,34; N, 5,83.

45

Ejemplo comparativo 13

2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletíl]-5-acetamidoindolina-1,3-diona

50

La 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletíl]-5-acetamidoisoindolina-1,3-diona se preparó por el procedimiento del Ejemplo 6 a partir de 1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletilamina (1,0 g, 3,7 mmol) y anhídrido 4-acetamidofáltico (751 mg, 3,66 mmol). Se obtuvo el producto en forma de un sólido amarillo (330 mg, rendimiento 20%): p.f., 215,0-217,0°C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,32 (t, J = 6,9 Hz, 3H, CH₃), 2,12 (s, 3H, CH₃), 2,99 (s, 3H, CH₃), 3,73 (s, 3H, CH₃), 4,00 (q, J = 7,0 Hz, 2H, CH₂), 4,12 (dd, J = 4,5, 14,3 Hz, 1H, CHH), 4,35 (dd, J = 10,5, 14,2 Hz, 1H, CHH), 5,76 (dd, J = 4,5, 10,5 Hz, 1H, NCH), 6,90-6,98 (m, 2H, Ar), 7,08 (s ancho, 1H, Ar), 7,83-7,84 (m, 2H, Ar), 8,19 (s ancho, 1H, Ar), 10,95 (s ancho, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 14,66, 24,22, 41,05, 47,35, 53,07, 55,47, 63,80, 111,74, 112,28, 112,72, 123,34, 124,59, 124,66, 129,74, 132,68, 145,00, 147,85, 148,84, 167,00, 167,28, 169,36; Análisis Calculado para C₂₂H₂₄NO₇S: C, 57,38; H, 5,25; N, 6,08. Encontrado: C, 57,13; H, 5,18; N, 5,74.

60

Ejemplo comparativo 14

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

65

La 2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletíl]-4-dimetilaminoisoindolina-1,3-diona se preparó por el procedimiento del Ejemplo 8 a partir de 1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletilamina (572 mg, 2,09 mmol) y anhídrido

ES 2 343 744 T3

3-dimetilaminoftálico (400 mg, 2,09 mmol) en ácido acético (20 mL). Se obtuvo el producto en forma de un sólido amarillo (740 mg, rendimiento 80%): p.f., 94,0-96,0°C; ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,46 (t, J = 7,0 Hz, 3H, CH₃), 2,82 (s, 3H, CH₃), 3,08 (s, 6H, CH₃), 3,76-3,84 (m, 1H, CHH), 3,82 (s, 3H, CH₃), 4,11 (q, J = 7,0 Hz, 2H, CH₂), 4,54 (dd, J = 9,9, 14,5 Hz, 1H, CHH), 5,88 (dd, J = 4,8, 9,9 Hz, 1H, NCH), 6,81-6,84 (m, 1H, Ar), 7,04-7,15 (m, 3H, Ar), 7,23-7,27 (m, 1H, Ar), 7,48 (dd, J = 7,3, 8,3 Hz, 1H, Ar); ¹³C RMN (CDCl₃) δ 14,68, 41,47, 43,39, 48,74, 55,20, 55,92, 64,43, 111,34, 112,54, 113,78, 114,41, 120,47, 122,09, 129,97, 134,32, 134,81, 148,46, 149,44, 150,42, 167,06, 168,19; Análisis Calculado para C₂₂H₂₆NO₆S: C, 59,14; H, 5,91; N, 6,27. Encontrado: C, 59,14; H, 5,91; N, 6,10.

10 Ejemplo comparativo 15

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

La 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-5-dimetilaminoisindolina-1,3-diona se preparó por el procedimiento del Ejemplo 8 a partir de 1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletilamina (572 mg, 2,09 mmol) y anhídrido 4-dimetilaminoftálico (400 mg, 2,09 mmol) en ácido acético (20 mL). Se obtuvo el producto en forma de un sólido amarillo (200 mg, rendimiento 21%): p.f., 161,5-163,5°C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,46 (t, J = 6,9 Hz, 3H, CH₃), 2,79 (s, 3H, CH₃), 3,09 (s, 6H, CH₃), 3,78-3,85 (m, 1H, CHH), 3,85 (s, 3H, CH₃), 4,11 (q, J = 7,0 Hz, 2H, CH₂), 4,51 (dd, J = 9,7, 14,6 Hz, 1H, NCHH), 5,85 (dd, J = 5,1, 9,6 Hz, AH, NCH), 6,75-6,84 (m, 2H, Ar), 7,03 (d, J = 2,3 Hz, 1H, Ar), 7,10-7,16 (m, 2H, Ar), 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 1H, Ar), ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 14,65, 40,40, 41,43, 48,83, 55,42, 55,89, 64,38, 105,80, 111,29, 112,43, 114,86, 116,90, 120,38, 125,11, 130,14, 134,27, 148,46, 149,38, 154,44, 168,14, 168,67; Análisis Calculado para C₂₂H₂₆NO₆S + 0,2 H₂O: C, 58,70; H, 5,91; N, 6,22. Encontrado: C, 58,70; H, 5,93; N, 5,84.

25 Ejemplo comparativo 16

2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]benzo[e]isindolina-1,3-diona

La 2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]benzo[e]isindolina-1,3-diona se preparó por el procedimiento del Ejemplo 8 a partir de 1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletilamina (1,31 g, 4,79 mmol) y anhídrido 1,2-naftálico (950 mg, 4,79 mmol) en ácido acético (15 mL). Se obtuvo el producto en forma de un sólido amarillo (1,65 g, rendimiento 76%): p.f., 158,0-159,5°C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,33 (t, J = 6,9 Hz, 3H, CH₃), 3,03 (s, 3H, CH₃), 3,73 (s, 3H, CH₃), 4,03 (q, J = 6,9 Hz, 2H, CH₂), 4,18 (dd, J = 4,3, 14,3 Hz, 1H, CHH), 4,41 (dd, J = 10,7, 14,4 Hz, 1H, CHH), 5,86 (dd, J = 4,2, 10,3 Hz, 1H, NCH), 6,83-6,96 (m, 1H, Ar), 7,03-7,07 (m, 1H, Ar), 7,15 (s ancho, 1H, Ar), 7,70-7,90 (m, 3H, Ar), 8,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H, Ar), 8,39 (d, J = 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,76 (d, J = 8,2 Hz, 1H, Ar); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 19,86, 46,29, 52,48, 58,35, 60,67, 69,03, 116,96, 117,57, 123,65, 124,97, 128,97, 131,40, 132,30, 134,15, 134,36, 134,94, 135,16, 135,89, 140,85, 11,42, 153,09, 154,06, 173,09, 173,82; Análisis Calculado para C₂₄H₂₃NO₆S: C, 63,56; H, 5,11; N, 3,09. Encontrado: C, 63,33; H, 5,06; N, 2,95.

40

Ejemplo comparativo 17

2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-metoxiisindolina-1,3-diona

La 2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-metoxiisindolina-1,3-diona se preparó por el procedimiento del Ejemplo 8 a partir de 1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletilamina (580 mg, 2,12 mmol) y anhídrido 3-metoxiftálico (380 mg, 2,13 mmol) en ácido acético (15 mL). Se obtuvo el producto en forma de un sólido blanco (620 mg, rendimiento 67%): p.f., 162,5-164,5°C; ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,45 (t, J = 6,9 Hz, 3H, CH₃), 2,85 (s, 3H, CH₃), 3,78 (dd, J = 4,7, 10,5 Hz, 1H, CHH), 3,84 (s, 3H, CH₃), 3,99 (s, 3H, CH₃), 4,09 (q, J = 6,9 Hz, 2H, CH₂), 4,54 (dd, J = 10,3, 14,4 Hz, 1H, CHH), 5,87 (dd, J = 4,6, 10,7 Hz, 1H, NCH), 6,80-6,83 (m, 1H, Ar), 7,10-7,18 (m, 3H, Ar), 7,38 (d, J = 7,3 Hz, 1H, Ar), 7,63 (dd, J = 7,5, 8,2 Hz, 1H, Ar); ¹³C RMN (CDCl₃) δ 14,57, 41,32, 48,52, 54,62, 55,82, 56,19, 64,38, 111,35, 112,52, 115,56, 116,75, 117,58, 120,40, 129,58, 133,59, 136,30, 148,41, 149,46, 156,74, 166,43, 167,35; Análisis Calculado para C₂₁H₂₃NO₇S: C, 58,19; H, 5,35; N, 3,23. Encontrado: C, 58,05; H, 5,35; N, 3,24.

55

60

65

ES 2 343 744 T3

Ejemplo comparativo 18

Pueden prepararse comprimidos, que contienen cada uno 50 mg de 1-oxo-2-(2,6-dioxo-3-metilpiperidin-3-il)-4,5,6,7-tetrafluoroisoindolina, de la siguiente manera:

5

Constituyentes (para 1000 comprimidos)

2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]isoindolin-1-ona	50,0 g
10 lactosa	50,7 g
almidón de trigo	7,5 g
15 polietilenglicol 6000	5,0 g
talco	5,0 g
estearato de magnesio	1,8 g
20 agua desmineralizada	c.s.

25

Los ingredientes sólidos se hacen pasar en primer lugar por un tamiz con una anchura de malla de 0,6 mm. A continuación se mezclan el principio activo, la lactosa, talco, el estearato de magnesio y la mitad del almidón. La otra mitad del almidón se pone en suspensión en 40 mL de agua y esta suspensión se añade a una solución hirviendo del polietilenglicol en 100 mL de agua. La pasta resultante se añade a las sustancias pulverulentas y la mezcla se granula, si es necesario con la adición de agua. El granulado se seca durante una noche a 35°C, se hace pasar por un tamiz de anchura de malla 1,2 mm y se transforma en comprimidos de aproximadamente 6 mm de diámetro, cóncavos por ambas caras.

30

Ejemplo comparativo 19

Pueden prepararse comprimidos, que contienen cada uno 100 mg de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(N,N-dimetilaminosulfonil)etil]isoindolin-1-ona, de la siguiente manera:

35

Constituyentes (para 1000 comprimidos)

2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(N,N-dimetilaminosulfonil)etil]	
40 isoindolin-1-ona	100,0 g
lactosa	100,0 g
45 almidón de trigo	47,0 g
estearato de magnesio	3,0 g

50

Los ingredientes sólidos se hacen pasar en primer lugar por un tamiz con una anchura de malla de 0,6 mm. A continuación se mezclan el principio activo, la lactosa, el estearato de magnesio y la mitad del almidón. La otra mitad del almidón se pone en suspensión en 40 mL de agua y esta suspensión se añade a 100 mL de agua hirviendo. La pasta resultante se añade a las sustancias pulverulentas y la mezcla se granula, si es necesario con la adición de agua. El granulado se seca durante una noche a 35°C, se pasa por un tamiz de anchura de malla 1,2 mm y se transforma en comprimidos de aproximadamente 6 mm de diámetro que son cóncavos por ambas caras.

55

60

65

ES 2 343 744 T3

Ejemplo comparativo 20

Pueden prepararse comprimidos, que contienen cada uno 75 mg de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]isoindolina-1-diona, de la siguiente manera:

Composición (para 1000 comprimidos)

2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]

isoindolina-1-diona	75,0 g
manitol	230,0 g
lactosa	150,0 g
talco	21,0 g
glicina	12,5 g
ácido esteárico	10,0 g
sacarina	1,5 g
solución al 5% de gelatina	c.s.

Todos los ingredientes sólidos se hacen pasar en primer lugar por un tamiz con una anchura de malla de 0,25 mm. Se mezclan el manitol y la lactosa, se granulan con la adición de la solución de gelatina, se hacen pasar por un tamiz de anchura de malla 2 mm, se secan a 50°C y de nuevo se hacen pasar por un tamiz de anchura de malla 1,7 mm. Se mezclan con precaución 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfonil-etil]isoindolina-1-diona, la glicina y la sacarina, se añaden el manitol, el granulado de lactosa, el ácido esteárico y el talco y el conjunto se mezcla exhaustivamente y se transforma en comprimidos con una anchura de diámetro de aproximadamente 10 mm, cóncavos en ambas caras, y con una ranura en la cara superior.

Ejemplo comparativo 21

Pueden prepararse comprimidos, que contienen cada uno 10 mg de 2-(2,6-dioxoetilpiperidin-3-il)-4-aminoftalimida, de la siguiente manera:

Composición (para 1000 comprimidos)

2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-5-nitro-

isoindolina-1,3-diona	10,0 g
lactosa	328,5 g
almidón de maíz	17,5 g
polietilenglicol 6000	5,0 g
talco	25,0 g
estearato de magnesio	4,0 g
agua desmineralizada	c.s.

Los ingredientes sólidos se hacen pasar en primer lugar por un tamiz con una anchura de malla de 0,6 mm. A continuación se mezclan exhaustivamente el principio activo, la lactosa, el talco, el estearato de magnesio y la mitad del almidón. La otra mitad del almidón se pone en suspensión en 65 mL de agua y esta suspensión se añade a una solución hirviendo del polietilenglicol en 260 mL de agua. La pasta resultante se añade a las sustancias pulverulentas y el conjunto se mezcla y granula, si es necesario con la adición de agua. El granulado se seca durante una noche a 35°C, se pasa por un tamiz de anchura de malla 1,2 mm y se transforma en comprimidos de aproximadamente 10 mm de diámetro, cóncavos por ambas caras y con una muesca en la cara superior.

ES 2 343 744 T3

Ejemplo comparativo 22

Pueden prepararse cápsulas de gelatina duras, que contienen cada una 100 mg de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-aminoisindolina-1,3-diona, de la siguiente manera:

Composición (para 1000 cápsulas)

2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-amino-	
isindolina-1,3-diona	100,0 g
celulosa microcristalina	30,0 g
laurilsulfato de sodio	2,0 g
estearato de magnesio	8,0 g

El laurilsulfato de sodio se tamiza sobre la 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-aminoisindolina-1,3-diona por un tamiz con una anchura de malla de 0,2 mm y los dos componentes se mezclan exhaustivamente durante 10 minutos. A continuación se añade la celulosa microcristalina por un tamiz con una anchura de malla de 0,9 mm y el conjunto se mezcla de nuevo a fondo durante 10 minutos. Por último, se añade el estearato de magnesio por un tamiz con una anchura de malla de 0,8 mm y después de mezclar durante otros 3 minutos se introduce dicha mezcla en porciones de 140 mg cada una en cápsulas de gelatina duras tamaño 0 (alargadas).

Ejemplo comparativo 23

Puede prepararse inyecciones o líquidos para infusión al 0,2%, por ejemplo, de la siguiente manera:

Hidrocloruro de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-aminoisindolina-1,3-diona	5,0 g
cloruro de sodio	22,5 g
tampón de fosfato a pH 7,4	300,0 g
agua desmineralizada	hasta 2500,0 mL

Se disuelve 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-aminoisindolina-1,3-diona en forma de hidroclo-
ruro en 1000 mL de agua y se filtra por un microfiltro. Se añade la solución tampón y el conjunto se lleva hasta 2500 mL con agua. Para preparar las formas farmacéuticas unitarias, se introducen porciones de 1,0 o 2,5 mL cada una en ampollas de vidrio (conteniendo cada una respectivamente 2,0 o 5,0 mg de principio activo).

ES 2 343 744 T3

REIVINDICACIONES

5 1. Un isómero (+) ópticamente puro, un isómero (-) ópticamente puro o una mezcla racémica de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetamido-isoindolina-1,3-diona.

2. El isómero (+) ópticamente puro de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metil-sulfoniletil]-4-acetamidoisoindolina-1,3-diona de acuerdo con la reivindicación 1.

10 3. El isómero (-) ópticamente puro de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metil-sulfoniletil]-4-acetamidoisoindolina-1,3-diona de acuerdo con la reivindicación 1.

4. La mezcla racémica de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetamidoisoindolina-1,3-diona de acuerdo con la reivindicación 1.

15 5. La 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetamidoisoindolina-1,3-diona de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 3 ó 4 para uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria.

20 6. La 2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil)-4-acetamidoisoindolina-1,3-diona de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 3 ó 4 para uso en el tratamiento de asma.

7. La 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetamidoisoindolina-1,3-diona de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 3 ó 4 para uso en el tratamiento de una enfermedad de resorción ósea.

25 8. La 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetamidoisoindolina-1,3-diona de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 3 ó 4 para uso en el tratamiento de choque septicémico, septicemia, choque endotóxico, choque hemodinámico, síndrome septicémico, lesión posterior a una infusión isquémica, paludismo, infección micobacteriana, meningitis, psoriasis, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad fibrósica, caquexia, reacción del injerto contra el hospedante, cáncer, enfermedad autoinmune, VIH, SIDA, infecciones oportunistas asociadas al SIDA, artritis reumatoide, espondiloartritis anquilosante, artrosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, ENL en la lepra, lesiones por irradiación, lesión alveolar hiperóxica, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de dificultad respiratoria en el adulto, sarcoidosis pulmonar, citomegalovirus, virus de la gripe, adenovirus, enfermedad consuntiva o lesión tisular.

35

40

45

50

55

60

65