



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 356 238**

51 Int. Cl.:
A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04020108 .9**
96 Fecha de presentación : **19.12.2000**
97 Número de publicación de la solicitud: **1510518**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.03.2005**

54 Título: **1,3,4-oxadiazoles sustituidos para uso en el tratamiento o la profilaxis de enfermedades.**

30 Prioridad: **21.12.1999 US 470203**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.04.2011

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

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

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 356 238 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

Campo de la invención

La presente invención se refiere al uso de compuestos de 1,3,4-oxadiazol sustituidos en la fabricación de un medicamento para la profilaxis de la dermatitis atópica, psoriasis, lupus, una infección vírica, o conjuntivitis vírica en la que el medicamento está adaptado a la administración tópica o en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la colitis ulcerosa o el lupus eritematoso sistémico, o para el tratamiento tópico de la dermatitis atópica, psoriasis, lupus, una infección vírica, o una conjuntivitis vírica.

El factor- α de necrosis tumoral (TNF α) es una citocina que se libera principalmente por células de los sistemas inmunes en respuesta a determinados inmunoestimulantes. Cuando se administra a animales o seres humanos, produce inflamación, fiebre, efectos cardiovasculares, hemorragia, coagulación, caquexia, y respuestas de fase aguda similares a las vistas durante las infecciones agudas, enfermedades inflamatorias y estados de choque. En numerosos estados de enfermedad se ha implicado una producción de TNF α excesiva o no regulada. Entre estas se incluye la endotoxemia y/o el síndrome de choque tóxico [Tracey, y col., Nature 330, 662-664 (1987) y Hinshaw, y col., Circ. Shock 30, 279-292 (1990)], artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, caquexia, [Dezube, y col., Lancet, 335 (8690), 662 (1990)], y lupus. Se ha detectado una concentración de TNF α superior a 12.000 pg/ml en aspirados pulmonares procedentes de pacientes con síndrome respiratorio agudo grave (SDRA) [Millar, y col., Lancet 2 (8665), 712-714 (1989)]. La infusión sistémica de TNF α recombinante dio por resultado cambios normalmente vistos en el SDRA [Ferrai- Baliviera, y col., Arch. Surg. 124(12), 1400-1405 (1989)].

El TNF α parece estar implicado en numerosas dolencias de resorción ósea, incluyendo artritis. Cuando se activan, los leucocitos producirán resorción ósea. El TNF α contribuye aparentemente a dicho mecanismo. [Bertolini, y col., Nature 319, 516-518 (1986) y Johnson, y col., Endocrinology 124(3), 1424-1427 (1989)]. También se ha demostrado que TNF α estimula la resorción ósea e inhibe la formación de hueso *in vitro* e *in vivo* a través de la estimulación de la formación de osteoclastos y la activación combinada con la inhibición de las funciones de los osteoblastos. Otro vínculo convincente con la enfermedad es la asociación entre la producción de TNF α por tumores o tejidos hospedadores y la hipercalcemia asociada a neoplasia maligna [Calci. Tissue Int. (US) 46(Supl.), S3-10 (1990)]. En las reacciones de injerto frente a hospedador, se han asociado niveles aumentados del TNF α sérico con complicaciones importantes posteriores a trasplantes alogénicos agudos de médula ósea [Holler, y col., Blood, 75 (4), 1011-1016 (1990)].

La validación de la inhibición de TNF- α como terapia clínica se ha demostrado mediante el uso terapéutico de anticuerpos contra TNF- α y receptores TNF- α solubles. El bloqueo de TNF α con anticuerpos monoclonales dirigidos contra TNF α ha resultado ser beneficioso en la artritis

reumatoide [Elliot, y col., *Int. J. Pharmac.* 1995 17(2), 141-145]. Niveles elevados de TNF α están asociados a la enfermedad de Crohn [von Dullemen, y col., *Gastroenterology*, 1995 109(1), 129-135], el tratamiento con el receptor soluble de TNF α proporcionó beneficios clínicos.

5 La malaria cerebral es un síndrome neurológico hiperagudo letal asociado con niveles elevados en sangre de TNF α y es la complicación más grave que se produce en pacientes de malaria. Niveles elevados de TNF α sérico se correlacionan directamente con la gravedad de la enfermedad y el pronóstico en pacientes con ataques de malaria aguda [Grau, y col., *N. Engl. J. Med.* 320(24), 1586-1591 (1989)].

10 TNF α juega un papel en el área de las neumopatías inflamatorias crónicas. La deposición de partículas de sílice produce silicosis, una enfermedad de insuficiencia respiratoria progresiva causada por una reacción fibrótica. Los anticuerpos contra TNF α bloquean completamente la fibrosis pulmonar inducida por sílice en ratones [Pignet, y col., *Nature*, 344, 245-247 (1990)]. Se han observado niveles elevados de producción de TNF α (en suero y en macrófagos aislados) en modelos animales de fibrosis inducida por sílice y asbestos [Bissonriette, y col., *Inflammation* 13(3), 15 329-339 (1989)]. También se ha encontrado que los macrófagos alveolares de pacientes con sarcoidosis pulmonar liberan espontáneamente cantidades masivas de TNF α en comparación con macrófagos procedentes de donantes normales [Baughman, y col., *J. Lab. Clin. Med.* 115(1), 36-42 (1990)].

20 Niveles elevados de TNF α están implicados en lesiones por reperfusión, la respuesta inflamatoria que sigue a la reperfusión, y es la causa principal de daño tisular tras la pérdida de flujo de sangre [Vedder, y col., *PNAS* 87, 2643-2646 (1990)]. TNF α también altera las propiedades de las células endoteliales y tiene varias actividades procoagulantes, tales como producir un aumento en la actividad del factor tisular procoagulante, supresión de la ruta de la proteína C anticoagulante, y regular por disminución la expresión de trombosmodulina [Sherry, y col., *J. Cell Biol.* 107, 1269-1277 (1988)]. TNF α tiene actividades proinflamatorias que junto a su temprana producción (durante el estado inicial de un episodio inflamatorio) lo convierten en un mediador apropiado de la lesión tisular en trastornos importantes entre los que se incluyen, pero sin limitarse a éstos, infarto de miocardio, apoplejía y choque circulatorio. La expresión inducida por TNF α de moléculas de adhesión, tales como moléculas de adhesión intercelular (ICAM) o moléculas de 30 adhesión de leucocitos endoteliales (ELAM) a células endoteliales puede ser especialmente importante [Munro, y col., *Am. J. Path.* 135(1), 121-132 (1989)].

35 Se ha informado de que TNF α es un potente activador de la replicación de retrovirus incluyendo la activación de VIH-1. [Duh, y col., *Proc. Nat. Acad. Sci.* 86, 5974-5978 (1989); Poll, y col., *Proc. Nat. Acad. Sci.* 87, 782-785 (1990); Monto, y col., *Blood* 79, 2670 (1990); Clouse, y col., *J. Immunol.* 142, 431-438 (1989); Poll, y col., *AIDS Res. Hum. Retrovirus*, 191-197 (1992)]. Se han

identificado al menos tres tipos de cepa de VIH (es decir, VIH-1, VIH-2 y VIH-3). Como consecuencia de la infección por VIH, La inmunidad mediada por linfocitos T queda afectada, y los individuos infectados manifiestan infecciones oportunistas graves y/o neoplasias inusuales. La entrada del VIH en el linfocito T requiere la activación del linfocito T. Otros virus, tales como VIH-1, VIH-2 infectan los linfocitos T tras activación de las células T. Esta expresión de proteínas y/o replicación del virus es mediada o mantenida debido a esta activación de las células T. Una vez, que un linfocito T activado se infecta con el VIH, el linfocito T debe seguir manteniéndose en estado activado para permitir la expresión de los genes del VIH y/o la replicación del VIH. Las citocinas, especialmente TNF α , están implicadas en la activación de las células T a través de la expresión de proteínas y/o replicación del virus representando un papel en el mantenimiento de la activación de los linfocitos T. Por tanto, la interferencia de la actividad citocina tal como evitar o inhibir la producción de citocinas, especialmente TNF α , en un individuo infectado por VIH ayuda a limitar el mantenimiento de los linfocitos T producidos por la infección por VIH.

Los monocitos, los macrófagos, y las células relacionadas, tales como las células de Kupffer y las gliales, también se han relacionado con el mantenimiento de la infección por VIH. Estas células, como las células T, son dianas de la replicación vírica, y el nivel de replicación vírica depende del estado de activación de las células. [Rosenberg, y col., The immunopathogenesis of HIV Infection, *Advances in Immunology*, 57 (1989)]. Se ha demostrado que las citocinas, tales como TNF α , activan la replicación del VIH en monocitos y/o macrófagos [Poli, y col., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 87, 782-784 (1990)]. Por tanto, la evitación o inhibición de la producción o la actividad de las citocinas ayuda a limitar el progreso del VIH en las células T. Estudios adicionales han identificado TNF α como un factor común en la activación del VIH *in vitro* y han proporcionado un mecanismo de acción claro vía una proteína de regulación nuclear encontrada en el citoplasma de las células [Osborn, y col., *PNAS* 86 2336-2340]. Esta evidencia sugiere que reducir la síntesis de TNF α puede tener un efecto antivírico en las infecciones por VIH, al reducir la transcripción y de ese modo, la producción de virus.

La replicación vírica del SIDA del VIH latente en líneas de células T y macrófagos se puede inducir mediante TNF α [Folks, y col., *PNAS* 86, 2365-2368 (1989)]. Se ha sugerido un mecanismo molecular de la actividad inductora del virus por la capacidad de TNF α de activar una proteína reguladora de gen (factor de transcripción, NF κ B) encontrada en el citoplasma de las células, que estimula la replicación del VIH por unión a una secuencia génica reguladora vírica (LTR) [Osborn, y col., *PNAS* 86, 2336-2340 (1989)]. Se ha sugerido TNF α en la caquexia asociada a SIDA por los elevados niveles séricos de TNF α y los elevados niveles de producción espontánea de TNF α en monocitos de sangre periférica procedentes de pacientes [Wright, y col., *J. Immuno.* 141 (1), 99-104 (1988)]. Se ha implicado a TNF α en diferentes papeles en otras infecciones víricas, tales como

el virus de la citomegalia (CMV), virus de la gripe, adenovirus, y la familia del virus del herpes por razones similares a las indicadas.

El factor nuclear κ B (NF κ B) es un activador transcripcional pleiotrópico (Lenardo, y col., Cell 1989, 58, 227-29). Se ha implicado a NF κ B como activador transcripcional en diferentes dolencias y estados inflamatorios, y se cree que regula los niveles de citocina incluyendo pero sin limitarse a TNF α y activación de la transcripción del VIH [Dbaibo, y col., J. Biol. Chem. 1993, 17762-66; Duh, y col., Proc. Natl. Acad. Sci. 1989, 86, 5974-78; Bachelierie, y col., Nature 1991, 350, 709-12; Boswas, y col., J. Acquired Immune Deficiency Syndrome 1993, 6, 778-786; Suzuki, y col., Biochem. And Biophys. Res. Comm. 1993, 193, 277-83; Suzuki, y col., Biochem. And Biophys. Res Comm. 1992, 189, 1709-15; Suzuki, y col., Biochem. Mol. Bio. Int. 1993, 31(4), 693-700; Shakhov, y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1990, 171, 35-47; y Staal, y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1990, 87, 9943-47]. De este modo, sería útil inhibir la activación de NF κ B, la traducción nuclear o la unión para regular la transcripción del gen o genes de la citocina y mediante esta modulación y otros mecanismos sería útil para inhibir muchos estados patológicos.

Muchas funciones celulares están mediadas por niveles de 3',5'-monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). Estas funciones celulares pueden contribuir a patologías y dolencias inflamatorias entre las que se incluye el asma, la inflamación, y otras dolencias (Lowe y Cheng, Drugs of the Future, 17 (9), 799-807, 1992). Se ha demostrado que un aumento de AMPc en leucocitos inflamatorios inhibe su activación y la posterior liberación de mediadores inflamatorios, incluyendo TNF α y NF κ B. Los niveles aumentados de AMPc también conducen a la relajación de la musculatura lisa de las vías respiratorias.

El mecanismo celular primario de la inactivación del AMPc es la rotura del AMPc por una familia de isoenzimas que se denominan nucleótido cíclico fosfodiesterasas (PDE) [Beavo y Reitsnyder, Trends in Pharm., 11, 150-155 (1990)]. Se conocen diez miembros de la familia de las PDE. Está bien documentado que la inhibición de la enzima PDE tipo IV (PDE 4) es particularmente eficaz tanto en la inhibición de la liberación del mediador inflamatorio como en la relajación de la musculatura lisa de las vías respiratorias [Verghese, y col., Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 272 (3), 1313-1320, 1995].

La disminución en los niveles de TNF α y/o el aumento en los niveles de AMPc constituye de este modo una estrategia terapéutica valiosa para el tratamiento de muchas dolencias inflamatorias, infecciosas, inmunitarias, y malignas. Entre estas se incluyen, pero no se restringen a: choque séptico, sepsia, choque endotóxico, choque hemodinámico y síndrome séptico, lesión por reperfusión postisquémica, malaria, infección micobacteriana, meningitis, psoriasis y otras patologías dérmicas, insuficiencia cardíaca congestiva, patología fibrótica, caquexia, rechazo de injerto, cáncer, crecimiento tumoral, angiogénesis indeseable, enfermedad autoinmune,

infecciones oportunistas en SIDA, artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, otras dolencias artríticas, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, ENL en leprosos, lesión por radiación, y lesión alveolar hiperóxica. Los esfuerzos anteriores dirigidos a la supresión de los efectos de TNF α han ido de el uso de esteroides tales como dexametasona y prednisolona al uso de anticuerpos policlonales y monoclonales [Beutler, y col., Science 234, 470-474 (1985); documento WO 92/11383].

La angiogénesis, el proceso de desarrollo y formación de nuevos vasos sanguíneos, tienen un importante papel en numerosos eventos fisiológicos normales y patológicos. La angiogénesis se produce en respuesta a señales específicas, e implica un proceso complejo caracterizado por la infiltración de la lámina basal por células endoteliales vasculares en respuesta a señales de crecimiento angiogénico), la migración de las células endoteliales hacia la fuente de la señal o señales, y la posterior proliferación y formación del tubo capilar. El flujo de sangre a través de los capilares de nueva formación se inicia una vez las células endoteliales han entrado en contacto y se han conectado a los capilares existentes. La angiogénesis es necesaria para el crecimiento tumoral más allá de un determinado tamaño.

Predominan las influencias inhibitoras en el equilibrio natural entre los estimulantes endógenos y los inhibidores de la angiogénesis (Rastinejad, y col., 1989, Cell 56:345-355]. En aquellos raros casos en los que la neovascularización se produce en condiciones fisiológicas normales, tales como la cicatrización de heridas, regeneración de órganos, desarrollo embrionario y procesos reproductivos femeninos, la angiogénesis está rigurosamente regulada y delimitada espacial y temporalmente. En condiciones de angiogénesis patológica como la que caracteriza el crecimiento de tumores sólidos, este control regulatorio falla.

La angiogénesis no regulada se convierte en patológica y mantiene el progreso de muchas dolencias neoplásicas y no neoplásicas. Numerosas dolencias graves están dominadas por una neovascularización anormal incluyendo el crecimiento de tumores sólidos y la metástasis, artritis, algunos tipos de trastornos oculares, y la psoriasis [Moses, y col., 1991, Biotech. 9:630-634; Folkman, y col., 1995, N. Engl. J. Med., 333:1757-1763; Auerbach, y col., 1985, J. Microvasc. Res. 29:401-411; Folkman, 1985, Advances in Cancer Research, eds. Klein y Weinhouse, Academic Press, Nueva York, pp. 175-203; Patz, 1982, Am. J. Ophthalmol. 94:715-743; y Folkman, y col., 1983, Science 221:719-725]. En numerosos estados patológicos, el proceso de angiogénesis contribuye al estado de enfermedad. Por ejemplo, datos significativos sugieren que el crecimiento de tumores sólidos depende de la angiogénesis [Folkman y Klagsbrun, 1987, Science 235:442-447].

El mantenimiento de la avascularidad de la cornea, cristalino y red trabecular es crucial

tanto para la visión como para la fisiología ocular. Consultar, por ejemplo, las revisiones de Waltman, y col., 1978, Am. J. Ophthal. 85:704-710 y de Gartner, y col., 1978, Surv. Ophthal. 22:291-312. En la actualidad, el tratamiento de estas enfermedades, especialmente una vez se ha iniciado la neovascularización, es inadecuado, y a menudo da como resultado la ceguera.

5 Un inhibidor de la angiogénesis podría tener un papel terapéutico importante al limitar las contribuciones de ese proceso al progreso patológico de los estados de enfermedad subyacentes así como para proporcionar un medio valioso para estudiar su etiología. Por ejemplo, los agentes que inhiben la neovascularización tumoral podrían tener un papel importante en la inhibición de la metástasis y del crecimiento de tumores sólidos.

10 Se han utilizado varios tipos de compuestos para prevenir la angiogénesis. Taylor, y col. usaron protamina para inhibir la angiogénesis, [Taylor, y col., Nature 297:307 (1982)]. La toxicidad de la protamina limita su uso práctico como compuesto terapéutico. Folkman, y col. utilizaron heparina y esteroides para controlar la angiogénesis. [Folkman, y col., Science 221:719 (1983) y patentes de los Estados Unidos N^{os}. 5.001.116 y 4.994.443]. Los esteroides, como el tetrahydrocortisol, que carecen de actividad gluco y minerocorticoide, son inhibidores angiogénicos. El interferón β es también un potente inhibidor de la angiogénesis inducida por esplenocitos alogénicos [Sidky, y col., Cancer Research 47:5155-5161 (1987)]. Se ha informado de que el interferón- α recombinante humano se ha utilizado con éxito en el tratamiento de la hemangiomas pulmonar, y en las enfermedades inducidas por angiogénesis [White, y col., New England J. Med. 320:1197-1200 (1989)].

15 Otros agentes que se han utilizado para inhibir la angiogénesis incluyen los éteres de ácido ascórbico y compuestos relacionados [solicitud de patente japonesa publicada sin examinar N^o 58-131978]. El polisacárido sulfatado DS 4152 muestra también inhibición angiogénica [solicitud de patente japonesa publicada sin examinar N^o 63-119500]. Un producto fúngico, la fumagilina, es un potente agente angiostático *in vitro*. El compuesto es tóxico *in vivo*, pero un derivado sintético, AGM 12470, se ha utilizado *in vivo* para tratar la artritis por colágeno II. La fumagilina y los derivados de fumagilina o-sustituidos se describen en las publicaciones de la EPO N^{os} 0325199A2 y 0357061A1.

20 En la patente de los Estados Unidos N^o 5.874.081, Parish enseña el uso de anticuerpos monoclonales para inhibir la angiogénesis. En el documento WO92/12717, Brem, y col. enseñan que algunas tetraciclinas, en particular minociclina, clortetraciclina, demeclociclina y limeciclina son útiles como inhibidores de la angiogénesis. Brem, y col. enseñan que minociclina inhibe la angiogénesis en una extensión comparable a la terapia de combinación de heparina y cortisona [Cancer Research, 51, 672-675, Ene. 15, 1991]. Teicher, y col. enseñan que el crecimiento tumoral disminuye, y el número de metástasis se reduce cuando el agente antiangiogénico de la

metástasis se reduce al usar el agente antiangiogénico minociclina junto a quimioterapia o radioterapia para el cáncer [Cancer Research, 52, 6702-6704, Dic. 1, 1992].

5 Se sabe que la angiogénesis inducida por macrófagos se estimula mediante TNF α . Leibovich, y col. informaron de que TNF α induce *in vivo* la formación de vasos capilares sanguíneos en la córnea de rata y en las membranas corioalantoicas del pollo en desarrollo a dosis muy bajas y se ha sugerido que TNF α es un candidato para inducir la angiogénesis en la inflamación, cicatrización de heridas, y crecimiento tumoral [Nature, 329, 630-632 (1987)].

10 Todos los diferentes tipos de células del cuerpo se pueden transformar en células tumorales benignas o malignas. El sitio más frecuente para los tumores es el pulmón, seguido por los tejidos colorrectal, de mama, próstata, vejiga, páncreas, y posteriormente de ovario. Otros tipos prevalentes de cáncer incluyen leucemia, cánceres del sistema nervioso central, cáncer de cerebro, melanoma, linfoma, eritroleucemia, cáncer uterino, cáncer de huesos, y cáncer de cabeza y cuello.

15 En la actualidad el cáncer se trata principalmente con una terapia, o una combinación de tres tipos de terapia: cirugía, radiación, y quimioterapia. La cirugía implica la eliminación del volumen de tejido dañado. Aunque la cirugía es a veces eficaz para eliminar tumores localizados en determinados sitios (por ejemplo, en la mama, colon, y piel), la cirugía no se puede usar en el tratamiento de tumores localizados en otras zonas (por ejemplo, el esqueleto) ni en el tratamiento de dolencias neoplásicas diseminadas (por ejemplo, leucemia). La quimioterapia implica la perturbación de la replicación celular o del metabolismo celular. La quimioterapia se utiliza más
20 frecuentemente en el tratamiento de la leucemia, así como en el cáncer de mama, pulmón, y testicular.

25 Los agentes quimioterapéuticos se denominan a menudo agentes antineoplásicos. Se cree que los agentes alquilantes actúan alquilando y reticulando la guanina y posiblemente otras bases del ADN, deteniendo la división celular. Los agentes alquilantes típicos pueden incluir mostazas de nitrógeno, compuestos de etileneimina, alquilsulfatos, cisplatino, y varias nitrosoureas. Una desventaja de estos compuestos es que no solo atacan las células malignas, sino también otras células que se dividen de forma natural, como las de la médula ósea, piel, mucosa gastrointestinal, y tejido fetal. Los antimetabolitos son típicamente inhibidores enzimáticos reversibles o
30 irreversibles, o compuestos que interfieren de cualquier otra forma con la replicación, traducción o transcripción de ácidos nucleicos. De este modo, sería preferible encontrar compuestos menos tóxicos para el tratamiento del cáncer.

35 La inhibición de la metaloproteinasa de la matriz (MMP) se ha asociado con varias actividades, entre las que se incluye la inhibición de la TNF α [Mohler, y col., Nature, 370, 218-220 (1994)] y la inhibición de la angiogénesis. Las MMP son una familia de endopeptidasas de cinc

secretadas y unidas a la membrana que tienen un papel clave en la degradación tisular tanto fisiológica como patológica [Yu, y col., *Drugs & Aging*, 1997, (3):229-244; Wojtowicz-Praga, y col., *Int. New Drugs*, 16:61-75 (1997)]. Estas enzimas son capaces de degradar los componentes de la matriz extracelular, incluyendo los colágenos fibrilar y no fibrilar, la fibronectina, la laminina, y las glucoproteínas de la membrana. De manera ordinaria, se produce un equilibrio delicado entre la división celular, la síntesis de matriz, la degradación de la matriz (bajo el control de las citocinas), los factores de crecimiento, y las interacciones de la matriz celular. En condiciones patológicas, sin embargo, este equilibrio queda alterado. Las dolencias y enfermedades asociadas a niveles indeseados de MMP incluyen, pero no se limitan a: invasión y crecimiento de metástasis tumoral, angiogénesis, artritis reumatoide, osteoartritis, osteopenias como la osteoporosis, periodontitis, gingivitis, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino, y ulceración de la epidermis córnea o gástrica.

Se ha detectado aumento en la actividad de MMP en una amplia gama de cánceres [Denis, y col., *Invest. New Drugs*, 15:175-185 (1987)]. Como en el caso de la TNF α , se cree que las MMP están implicadas en los procesos invasivos de la angiogénesis y metástasis tumoral.

El documento US5968945 da a conocer amidas e imidas novedosas que son inhibidoras de TNF α y fosfodiesterasa y se pueden utilizar para combatir la caquexia, choque endotóxico, replicación de retrovirus, asma y dolencias inflamatorias.

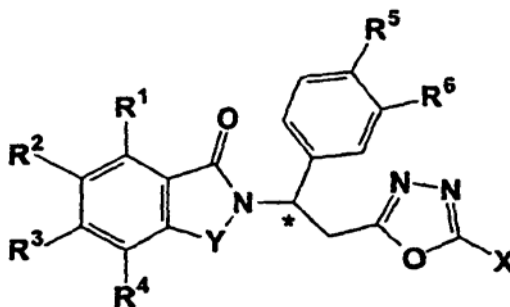
Descripción detallada

La presente invención se basa en el descubrimiento de que determinadas clases de compuestos no polipéptidos descritos más ampliamente en el presente documento disminuyen los niveles de TNF α , y/o inhiben las PDE, particularmente la PDE 4, y/o inhiben la angiogénesis y/o son útiles en el tratamiento del cáncer, dolencias inflamatorias y autoinmunes. Por ejemplo, los compuestos que inhiben selectivamente PDE 4 específicamente inhibirían al menos parcialmente la inflamación y relajación de la musculatura lisa de las vías respiratorias con un mínimo de efectos secundarios no deseados, tales como efectos cardiovasculares o antiplaquetarios. Los compuestos de la presente invención son útiles en la inhibición de las fosfodiesterasas, particularmente de PDE 4, y en el tratamiento de estados patológicos mediados por las mismas.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden inhibir la acción de NF κ B en el núcleo y de este modo son útiles en el tratamiento de una variedad de dolencias entre las que se incluyen pero no se limitan a artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, otras dolencias artríticas, choque séptico, sepsia, choque endotóxico, enfermedad de injerto frente a hospedador, síndrome de Wasting, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, ENL en leproso, VIH, SIDA, e infecciones oportunistas en SIDA. Los niveles de TNF α y NF κ B se ven afectados por un bucle de

retroalimentación recíproco. Como se ha indicado anteriormente, los compuestos de la presente invención afectan los niveles tanto de TNF α y NF κ B.

En particular, la invención se refiere al uso de compuestos (a) 1,3,4-oxadiazol de la Fórmula 1:



Fórmula I

5

en la que:

el átomo de carbono designado * constituye un centro de quiralidad;

Y es C=O, CH₂, SO₂ o CH₂C=O;

X es hidrógeno, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

10

cada uno de R¹, R², R³, y R⁴, independientemente de los demás, es hidrógeno, halo, trifluorometilo, acetilo, o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, nitro, ciano, hidroxilo, terc-butilo, -CH₂NR⁸R⁹, -(CH₂)₂NR⁸R⁹, o -NR⁸R⁹;

o

15

dos cualquiera de R¹, R², R³, y R⁴ en átomos de carbono adyacentes, junto con el anillo de fenileno representado son naftilideno, quinolina, quinoxalina, bencimidazol, benzodioxol o 2-hidroxibencimidazol;

20

cada uno de R⁵ y R⁶, independientemente uno del otro, es hidrógeno, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciano, benzocicloalcoxi, cicloalcoxi de hasta 18 átomos de carbono, bicicloalcoxi de hasta 18 átomos de carbono, tricicloalcoxi de hasta 18 átomos de carbono, o cicloalcoxi de hasta 18 átomos de carbono;

cada uno de R⁸ y R⁹ tomados independientemente uno del otro es hidrógeno, alquilo lineal de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo ramificado de 1 a 8 átomos de carbono, fenilo, bencilo, piridilo, piridilmetilo, o uno de R⁸ y R⁹ es hidrógeno y el otro es -COR¹⁰, o SO₂R¹⁰, o

25

R⁸ y R⁹ tomados conjuntamente son tetrametileno, pentametileno, -CHNCHCH-, hexametileno, o

-CH₂CH₂X¹₂CH₂CH₂-

en la que X¹ es -O-, -S-, o -NH-;

R¹⁰ es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo, cicloalquilmetilo de

hasta 6 átomos de carbono, fenilo, piridilo, bencilo, imidazolilmetilo, piridilmetilo, $NR^{11}R^{12}$, $CH_2NR^*R^0$, o $NR^{11}R^{12}$

en la que R^* y R^0 , independientemente uno del otro, son hidrógeno, metilo, etilo, o propilo, y

en la que R^{11} y R^{12} , independientemente uno del otro, son hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, fenilo, o bencilo; y

(b) las sales de adición de ácido de dichos compuestos que contienen un átomo de nitrógeno susceptible de protonación en la fabricación de un medicamento para la profilaxis de la dermatitis atópica, psoriasis, lupus, una infección vírica, o una conjuntivitis vírica en la que el medicamento está adaptado a la administración tópica o en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la colitis ulcerosa o el lupus eritematoso sistémico, o para el tratamiento tópico de la dermatitis atópica, psoriasis, lupus, una infección vírica, o una conjuntivitis vírica.

Se tendrá en cuenta que por conveniencia, los compuestos de Fórmula I se han identificado como 1,3,4-oxadiazoles. El término alquilo denota una cadena de hidrocarburo univalente saturada o insaturada ramificada, o lineal, cíclica o una mezcla de las mismas que contiene de 1 a 8 átomos de carbono. Representativos de dichos grupos alquilo son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, ciclopentilo, y ciclopropilmetilo. Alcoxi se refiere a un grupo alquilo unido al resto de la molécula mediante un átomo de oxígeno etéreo. Representativos de dichos grupos alcoxi son metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, ciclohexilmetoxi, y ciclopentilmetoxi.

El término cicloalquilo según se usa en el presente documento denota una cadena de hidrocarburo cíclico univalente que puede estar saturada o insaturada. A menos que se defina de otro modo, dichas cadenas pueden contener hasta 18 átomos de carbono e incluir estructuras monocicloalquilo, dicicloalquilo, policicloalquilo, y benzocicloalquilo. Monocicloalquilo se refiere a grupos que tienen un único anillo.

Policicloalquilo denota un sistema hidrocarburo que contiene dos o más sistemas de anillo con uno o más átomos de carbono del anillo en común; es decir, una estructura espiro, fusionada o con puente. Benzocicloalquilo significa un grupo alquilo monocíclico fusionado a un grupo benzo. Representativos de grupos monocicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoilo, ciclodecilo, cicloundecilo, ciclododecilo, ciclotridecilo, ciclotetradecilo, ciclopentadecilo, ciclohexadecilo, cicloheptadecilo, y ciclooctadecilo. Entre los compuestos representativos de policicloalquilo se incluyen decahidronaftaleno, spiro[4.5] decilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.1]octilo, pinanilo, norbomilo, y biciclo[2.2.2]octilo. Benzocicloalquilo se tipifica con tetrahidronaftilo, indanilo, y 1,2-benzocicloheptanilo. Cicloalcoxi se refiere a un grupo cicloalquilo como se acaba de describir, esto es, una estructura de monocicloalquilo, policicloalquilo, o benzocicloalquilo, unido al resto de la molécula mediante un átomo de oxígeno

etéreo.

Un primer grupo preferido de compuestos son aquellos de Fórmula I en la que Y es C=O.

Un grupo preferido adicional de compuestos son aquellos de Fórmula I en la que Y es CH₂.

5 Un grupo preferido adicional de compuestos son aquellos de Fórmula I en los que cada uno de R¹, R², R³, y R⁴ independientemente de los demás, es hidrógeno, halo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, nitro, ciano, hidroxilo, o -NR⁸R⁹ en que cada R⁸ y R⁹ tomados independientemente uno del otro es hidrógeno, o metilo, o uno de R⁸ y R⁹ es hidrógeno y el otro es -COCH₃, o COR, en la que R es alquilo, bencilo, piridilo, o piridilmetilo.

10 Un grupo preferido adicional de compuestos son aquellos de Fórmula I en los que uno de R¹, R², R³ y R⁴ es -NH₂ o -CH₃ y el resto de R¹, R², R³ y R⁴ son hidrógeno.

Un grupo preferido adicional de compuestos son aquellos de Fórmula I en los que uno de R¹, R², R³, y R⁴ es -NHCOCH₃, NHSO₂R¹⁰, o NHCOR₁₀, y el resto de R¹, R², R³ y R⁴ son hidrógeno.

15 Un grupo preferido adicional de compuestos son aquellos de Fórmula I en los que uno de R¹, R², R³, y R⁴ es -N(CH₃)₂ y el resto de R¹, R², R³ y R⁴ son hidrógeno.

Un grupo preferido adicional de compuestos son aquellos de Fórmula I en los que uno de R¹, R², R³, y R⁴ es metilo o etilo y el resto de R¹, R², R³, y R⁴ son hidrógeno.

20 Un grupo preferido adicional de compuestos son aquellos de Fórmula I en los que cada uno de R⁵ y R⁶, independientemente uno del otro, es metoxi, etoxi, propoxi, ciclopentoxi, o ciclohexoxi.

Un grupo preferido adicional de compuestos son aquellos de Fórmula I en los que R⁵ es metoxi y R⁶ es alcoxi, monocicloalcoxi, policicloalcoxi, y benzocicloalcoxi.

Un grupo preferido adicional de compuestos son aquellos de Fórmula I en los que R⁵ es metoxi y R⁶ es etoxi o ciclopentoxi,

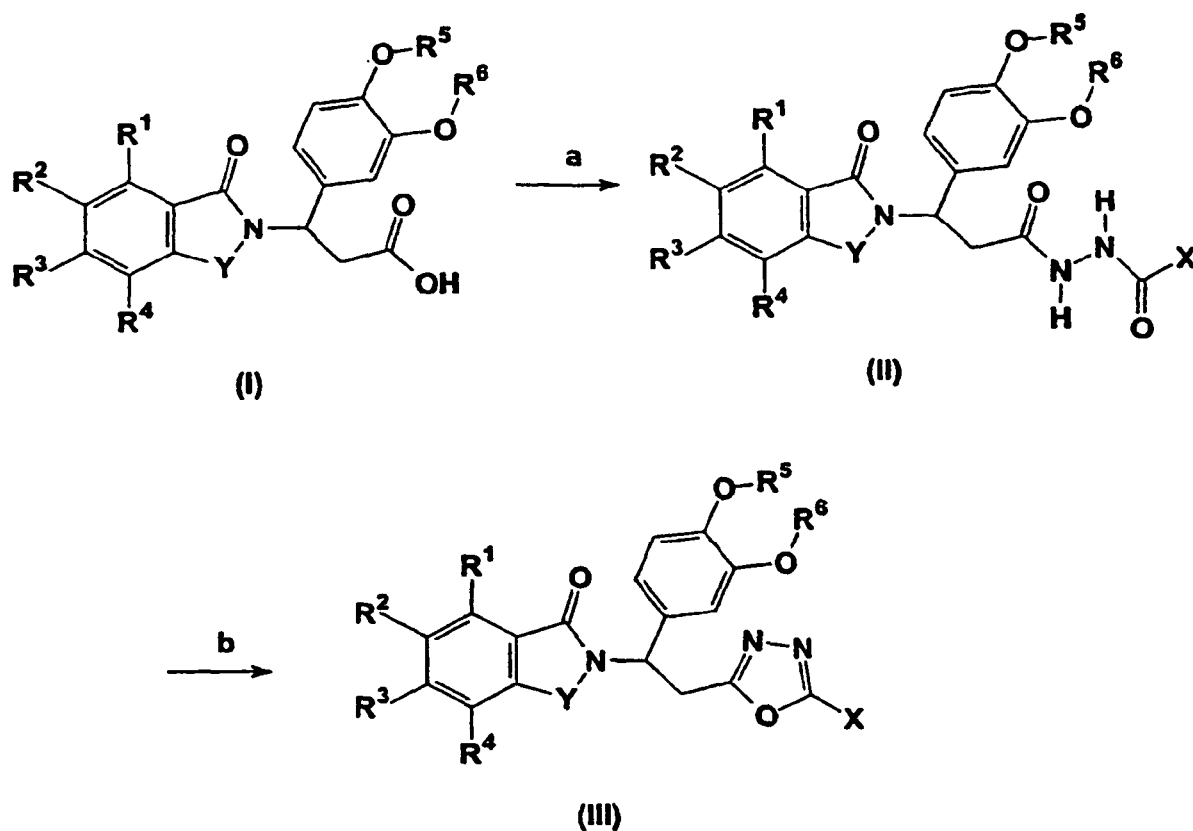
25 Los compuestos de Fórmula I se utilizan, bajo la supervisión de profesionales cualificados, para inhibir los efectos indeseables de TNF α y PDE 4. Los compuestos también pueden proporcionarse para tratar dolencias cancerosas, angiogénesis indeseable, la inflamación, dolencias de la piel, etc. Los compuestos se pueden administrar oralmente, rectalmente, o parenteralmente, solos o en combinación con otros agentes terapéuticos incluyendo antibióticos, esteroides, etc., a un mamífero necesitado de tratamiento. El uso de los términos PDE IV y PDE 4 se considera equivalente.

35 Los compuestos se usan tópicamente en el tratamiento o profilaxis de dolencias típicas incluyendo dermatitis atópica, psoriasis, lupus, infecciones víricas, tales como las causadas por los virus del herpes, o la conjuntivitis vírica, psoriasis, cáncer, etc. La inhibición de PDE es una realización preferida, aunque también está prevista la inhibición de otras fosfodiesterasas.

Los compuestos también se pueden usar en el tratamiento veterinario de mamíferos que no sean humanos necesitados de prevención o inhibición de la producción de TNF α o de la inhibición de PDE 4.

5 Enfermedades mediadas por TNF α para tratamiento, uso terapéutico o profiláctico, en animales que incluyen estados patológicos como los indicados anteriormente. Los ejemplos de infección vírica incluyen el virus de la inmunodeficiencia felina, virus de la anemia infecciosa equina, virus de la artritis caprina, virus visna, y virus maedi, así como otros lentivirus.

10 Los procedimientos para la preparación de los ácidos (I) se han descrito en la patente de los Estados Unidos N° 5.605.914 que se incorpora por referencia al presente documento. La preparación de los oxadiazoles (III) se puede realizar en dos etapas o en el mismo recipiente. La reacción del ácido (I) con carbonildiimidazol (CDI) u otro agente activante, seguido por la adición de una acil hidrazida (NH₂NHCXO, en la que X es un hidrógeno o alquilo) proporciona un compuesto de Fórmula (II). Los disolventes preferidos para esta reacción ("a") son disolventes polares apróticos entre los que se incluyen acetonitrilo (CH₃CN), tetrahidrofurano (THF), y acetato de alquilo (EtOAc). Los compuestos de Fórmula (II) se pueden aislar en ese punto. Alternativamente, se puede usar un compuesto de en la siguiente reacción "b" sin aislamiento (entonces, un disolvente preferido es acetonitrilo). En la reacción "b", la deshidratación de un compuesto de con reactivos deshidratantes tales como oxicloruro de fósforo (POCl₃) o pentóxido de fósforo (P₂O₅) proporciona un compuesto de Fórmula (III). En la reacción "b" se puede usar
20 calor.



5 Cuando uno de R_1 , R_2 , R_3 , y R_4 va a ser amino en el 1,3,4-oxadiazol final, es a menudo deseable usar el correspondiente nitrocompuesto (I) y posteriormente reducir la nitroisoindolinona resultante a una aminoisoindolinona tras la formación. Alternativamente, los grupos amino y el resto de grupos que pueden reaccionar se pueden convertir en un grupo adecuadamente protegido.

10 Los grupos protectores usados en el presente documento denotan grupos que generalmente no se encuentran en los compuestos terapéuticos finales, pero que se introducen intencionadamente en alguna etapa de la síntesis para proteger grupos que de otra manera quedarían alterados en el curso de las manipulaciones químicas. Dichos grupos protectores se eliminan en una etapa posterior de la síntesis y los compuestos que soportan dichos grupos protectores son de este modo importantes principalmente como intermedios químicos (aunque algunos derivados muestren también actividad biológica). Según esto, la estructura precisa del grupo protector no es crítica. Se describen numerosas reacciones para la formación y retirada de dichos grupos protectores en varios trabajos habituales, entre los que se incluyen, por ejemplo, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York, 1973; Greene,

15

Th. W. "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, Nueva York, 1981; "The Peptides", Vol. 1, Schröder y Lubke, Academic Press, Londres y Nueva York, 1965; "Methoden der organischen Chemie", Houben-Weyl, 4ª Edición, Vol. 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, cuyas memorias descriptivas se incorporan por referencia al presente documento.

5 Los compuestos de Fórmula I tienen un centro de quiralidad y de este modo pueden existir isómeros ópticos. Tanto los racematos de estos isómeros como los propios isómeros individuales, así como los diasterómeros cuando existen dos centros quirales, quedan comprendidos en el alcance de la presente invención. Los racematos se pueden usar como tales o se pueden separar en sus isómeros individuales tanto mecánicamente como por cromatografía usando un absorbente quiral. Alternativamente, los isómeros individuales se pueden preparar en forma quiral o químicamente separada a partir de una mezcla formando sales con un ácido o base quiral, o tener como tales los enantiómeros individuales de ácido 10-camforsulfónico, ácido canfórico, ácido α -bromocanfórico, ácido metoxiacético, ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido málico, ácido pirrolidona-5-carboxílico, y similares, y a continuación liberar una o ambas bases resueltas, repitiendo opcionalmente el procedimiento, de manera que se obtenga cualquiera o ambas sustancialmente libres de la otra, es decir, en una forma que tenga una pureza óptica >95 %.

15 Los ejemplos preferidos incluyen el (R)-isómero sustancialmente quiralmente puro, un (S)-isómero sustancialmente quiralmente, o una mezcla de los mismos, en donde el isómero es 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]isoindolina-1,3-diona, 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]benzo[e]isoindolina-1,3-diona, 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]-5-metilisoindolina-1,3-diona, 2-[1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]-5-metilisoindolina-1,3-diona, 2-[1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]-4-metilisoindolina-1,3-diona, N-[2-[1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il]acetamida, N-[2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il]acetamida, 5-(terc-butil)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]isoindolina-1,3-diona, 2-[1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]isoindolina-1,3-diona, 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]isoindolin-1-ona, 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(5-metil(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]isoindolin-1-ona, y 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]-3-pirrolino[3,4]quinolina-1,3-diona.

30 La presente invención también se refiere al uso de sales de adición de ácido no tóxicas fisiológicamente aceptables de los compuestos de Fórmula I. Dichas sales incluyen las derivadas de ácidos orgánicos e inorgánicos tales como, sin limitación, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosforico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido maleico, ácido sórbico, ácido aconítico, ácido salicílico, ácido ftálico, ácido embónico, ácido enántico, y similares.

Las formas de dosificación oral incluyen comprimidos, cápsulas, grageas, y formas farmacéuticas comprimidas de forma similar que contienen de 1 a 100 mg de fármaco por dosis unitaria. Se pueden formular mezclas que contienen de 20 a 100 mg/ml para administración parenteral que incluye las rutas de administración intramuscular, intratecal, intravenosa e intraarterial. Se puede efectuar la administración rectal mediante el uso de supositorios formulados con vehículos convencionales tales como manteca de cacao.

De este modo, las composiciones farmacéuticas comprenden uno o más compuestos de la presente invención asociados con al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. En la preparación de dichas composiciones, los principios activos se mezclan habitualmente o se diluyen con un vehículo o se encierran dentro de un portador que puede estar en la forma de una cápsula o bolsita. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido que actúa como vehículo, portador, o medio para el principio activo. De este modo, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvo, elixires, suspensiones, emulsiones, disoluciones, jarabes, cápsulas de gelatina dura y blanda, supositorios, disoluciones inyectables estériles y polvo envasado estéril. Entre los ejemplos de excipientes adecuados se incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón, goma acacia, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe, y metil celulosa, las formulaciones pueden incluir adicionalmente agentes lubricantes como talco, estearato de magnesio y aceite mineral, agentes humectantes, agentes emulsionantes y suspensores, agentes conservantes como metil- y propilhidroxibenzoatos, agentes endulzantes o aromatizantes.

Las composiciones se formulan preferiblemente en forma de dosificación unitaria, lo que significa unidades físicamente discretas adecuadas como dosificación unitaria, o una fracción predeterminada de una dosificación unitaria para ser administrada en una pauta terapéutica simple o múltiple a sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación a un excipiente farmacéutico adecuado. Las composiciones se pueden formular de manera que proporcionen una liberación inmediata, sostenida o retrasada de principio activo tras su administración al paciente usando procedimientos bien conocidos en la técnica.

Los siguientes ejemplos servirán para tipificar adicionalmente la naturaleza de esta invención, pero no deben tomarse como una limitación del alcance de la misma, dicho alcance se define únicamente por las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplo 1

2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil] isoindolina-1,3-diona

Una mezcla de ácido 3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)propanoico (3,0 g,

8,1 mmol) y carbonildiimidazol (1,45 g, 8,94 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A esta disolución se agregó hidrazida de ácido fórmico (644 mg, 10,7 mmol). La mezcla se agitó durante 18 horas. La suspensión resultante se filtró y se lavó con éter. El sólido aislado se agitó en una mezcla de acetato de etilo (40 ml) y agua (10 ml) durante 1 hora. La suspensión se filtró y se lavó con agua y éter para dar la 3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-N-carbonilamino-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)propanamida bruta (1,3 g, rendimiento del 39 %). Una disolución de 3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-N-carbonilamino-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)propanamida (600 mg, 1,46 mmol) y oxiclورو de fósforo (POCl₃, 0,54 ml), 5,8 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó a reflujo durante 2 horas. Esta disolución se vertió sobre agua (10 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con hidrogenocarbonato de sodio (50 ml, sat.), salmuera (50 ml) y se secó con sulfato de magnesio. La eliminación del disolvente y la cromatografía dieron un aceite. El aceite se suspendió en éter (10 ml). La suspensión resultante se filtró para dar 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]isindolina-1,3-diona como un sólido blanco (250 mg, rendimiento del 43 %): pf, 132,0-134,0 °C; RMN ¹H (CDCl₃); δ 1,46 (t, J = 6,9 Hz, 3H, CH₃), 2,82 (dd, J = 6,0, 15,6 Hz, 1H, CHH), 3,84 (s, 3H, CH₃), 4,11 (q, J = 7,0 Hz, 2H, CH₂), 4,37 (dd, J = 10,3, 15,7 Hz, 1H, CHH), 5,81 (dd, J = 6,0, 10,3 Hz, 1H, NCH), 6,62 (d, J = 7,9 Hz, 1H, Ar), 7,13-7,17 (m, 2H, Ar), 7,67-7,72 (m, 2H, Ar), 7,75-7,62 (m, 2H, Ar), 8,29 (s, 1H, Ar); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 14,69, 27,70, 51,85, 55,90, 64,42, 111,32, 112,51, 120,32, 123,44, 130,14, 131,63, 134,13, 148,39, 143,43, 153,03, 163,99, 167,93; Anal. Cal. para C₂₁H₂₉N₃O₅: C, 64,12; H, 4,87; N, 10,68, Encontrado: C, 63,84; H, 4,90; N, 10,48.

Ejemplo 2

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

La 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]benzo[e]isindolina-1,3-diona se preparó mediante el procedimiento usado en el Ejemplo 1. De este modo, La reacción entre ácido 3-(1,3-dioxobenzo[e]isindolin-2-il)-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)propanoico (1,50 g, 3,58 mmol), carbonildiimidazol (0,70 g, 4,3 mmol) y se añadió hidrazida de ácido fórmico (310 mg, 5,16 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) produjo la 3-(1,3-dioxobenzo[e]isindolin-2-il)-N-carbonilamino-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)propanamida bruta (1,0 g, 2,2 mmol), que se trató a continuación con oxiclورو de fósforo (POCl₃, 0,4 ml, 4,3 mmol) en acetonitrilo (10 ml). El producto se obtuvo como un sólido amarillo (135 mg, rendimiento global del 8 %): pf, 139,0-141,5 °C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,47 (t, J = 7,2 Hz, 3H, CH₃), 3,85 (s, 3H, CH₃), 3,87 (dd, J = 6,0, 15,6 Hz, 1H, CHH), 4,13 (q, J = 6,9 Hz, 2H, CH₂), 4,42 (dd, J = 10,2, 15,6 Hz, 1H, CHH), 5,87 (t, J = 5,9, 10,4 Hz, 1H, NCH), 6,84 (d, J = 8,7 Hz, 1H, Ar), 7,18-7,27 (m, 2H, Ar), 7,64-7,75 (m, 2H, Ar), 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,94 (d, J = 7,6 Hz, 1H, Ar), 8,14 (d, J = 8,2 Hz, 1H, Ar), 8,29 (s, 1H, CH), 8,90 (d, J = 7,5 Hz, 1H, Ar); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 14,63, 27,79, 51,69, 55,84, 64,39, 111,34, 112,53, 118,41, 121,22, 124,83, 126,88,

127,93, 128,62, 128,74, 129,44, 130,31, 130,87, 135,06, 136,59, 148,37, 149,36, 152,95, 164,04, 168,51, 169,07; Anal, Cal, por $C_{25}H_{21}N_3O_5$: C, 67,71; H, 4,77; N, 9,48, Encontrado: C, 67,80; H, 4,95; N, 9,20,

Ejemplo 3

5 **2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]-4-metilisoindolina-1,3-diona**

La 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]-4-metilisoindolina-1,3-diona se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 1. La reacción del ácido 3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-(4-metil-1,3-dioxoisindolin-2-il)propanoico (2,03 g, 5,29 mmol), carbonildimidazol (1,03 g, 6,35 mmol) y se añadió hidrazida de ácido fórmico (420 mg, 6,99 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) produjo la N-carbonilamino-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-(4-metil-1,3-dioxoisindolin-2-il) propanamida
 10 bruta (610 mg, 1,43 mmol), que se trató a continuación con oxicloruro de fósforo (0,4 ml, 4,3 mmol) en acetonitrilo (6 ml). El producto se obtuvo como un sólido blanco (311 mg, rendimiento global del 14 %): pf, 96,0-98,0 °C; RMN 1H ($CDCl_3$) δ 1,47 (t, J = 6,9 Hz, 3H, CH_3), 2,67 (s, 3H, CH_3), 3,81 (dd, J = 6,0, 15,7 Hz, 1H, CHH), 3,85 (s, 3H, CH_3), 4,12 (q, J = 6,9 Hz, 2H, CH_2), 4,37 (dd, J = 10,2,
 15 15,6 Hz, 1H, CHH), 5,81 (t, J = 6,0, 10,3 Hz, 1H, NCH), 6,83 (d, J = 8,7 Hz, 1H, Ar), 7,14-7,17 (m, 2H, Ar), 7,43 (d, J = 7,6 Hz, 1H, Ar), 7,54 (t, J = 7,3 Hz, 1H, Ar), 7,63 (d, J = 7,1 Hz, 1H, Ar), 8,30 (s, 1H, CH); RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 14,69, 17,52, 27,71, 51,62, 55,92, 64,46, 111,37, 112,63, 120,33, 121,06, 128,31, 130-33, 132,07, 133,59, 136,55, 138,18, 148,39, 149,42, 153,02, 164-08, 168,04, 168,53; Anal, Cal, por $C_{22}H_{21}N_3O_5 + 0,2 H_2O$: C, 64,29; H, 5,25; N, 10,22; H₂O, 0,90, Encontrado:
 20 C, 64,62; H, 5,30; N, 9,83; H₂O, 0,71.

Ejemplo 4

25 **2-[1-3-Etoxi-4-metoxifenil-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]-5-metilisoindolina-1,3-diona**

La 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]-5-metilisoindolina-1,3-diona se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 1. La reacción del ácido 3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-(5-metil-1,3-dioxoisindolin-2-il)propanoico (1,81 g, 4,72 mmol), carbonildimidazol (0,92 g, 5,7 mmol) y se añadió hidrazida de ácido fórmico (375 mg, 6,2 mmol) en acetato de etilo (20 ml) produjo la N-carbonilamino-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-(5-metil-1,3-dioxoisindolin-2-il)propanamida
 30 cruda (0,93 g, 2,2 mmol), que se trató a continuación con oxicloruro de fósforo (0,4 ml, 4,3 mmol) en acetonitrilo (12 ml). El producto se obtuvo como un sólido blanco (371 mg, rendimiento global del 19 %): pf, 122,0-124,0 °C; RMN 1H ($CDCl_3$) δ 1,45 (t, J = 6,9 Hz, 3H, CH_3), 2,48 (s, 3H, CH_3), 3,80 (dd, J = 6,0, 15,6 Hz, 1H, CHH), 3,84 (s, 3H, CH_3), 4,10 (q, J = 6,9 Hz, 2H, CH_2), 4,35 (dd, J = 10,3, 15,6 Hz, 1H, CHH), 5,79 (dd, J = 6,0, 10,2 Hz, 1H, NCH), 6,82 (d, J = 8,1 Hz, 1H, Ar), 7,12-7,17 (m, 2H, Ar), 7,47 (d, J = 7,5 Hz, 1H, Ar), 7,59 (s, 1H, Ar), 7,68 (d, J = 7,6 Hz, 1H, Ar), 8,28 (s, 1H, Ar); RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 14,61, 21,86, 27,67, 51,71, 55,83, 64,36, 111,29, 112,49, 120,22,
 35 123,27, 123,88, 128,97, 130,23, 131,95, 134,58, 145,39, 146,33, 149,34, 152,93, 163,97, 167,91,

168,04; Anal, Cal, por $C_{22}H_{21}N_3O_5$: C, 64,86; H, 5,20; N, 10,31, Encontrado: C, 64,77; H, 5,07; N, 10,30.

Ejemplo 5

2-[1-3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]-5-metilisoindolina-1,3-diona

5 La 2-[1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]-5-metilisoindolina-1,3-diona se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 1. La reacción del ácido 3-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-3-(5-metil-1,3-dioxoisindolin-2-il)propanoico (2,33 g, 5,5 mmol), carbonildimidazol (1,07 g, 6,59 mmol) e hidrazida de ácido fórmico (436 mg, 7,26 mmol) en acetato de etilo (20 ml) produjo la N-carbonilamino-3-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-3-(5-metil-1,3-dioxoisindolin-2-il)propanamida cruda (2,24 g, 4,8 mmol), que se trató a continuación con oxiclورو de fósforo (0,9 ml, 9,6 mmol) en acetonitrilo (10 ml). El producto se obtuvo como un sólido blanco (728 mg, rendimiento global del 32 %): pf, 184,0-186,5 °C; RMN 1H ($CDCl_3$) δ 1,55-2,00 (m, 8H, C_5H_8), 2,48 (s, 3H, CH_3), 3,81 (s, 3H, CH_3), 3,82 (dd, J = 6,1, 15,7 Hz, 1H, CHH), 4,36 (dd, J = 10,3, 15,7 Hz, 1H, $-CHH$), 4,74-4,81 (m, 1H, OCH), 5,79 (dd, J = 5,9, 10,3 Hz, 1H, NCH), 10 6,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H, Ar), 7,10 (dd, J = 2,0, 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,18 (d, J = 2,0 Hz, 1H, Ar), 7,47 (d, J = 7,5 Hz, 1H, Ar), 7,59 (s, 1H, Ar), 7,67 (d, J = 7,6 Hz, 1H, Ar), 8,28 (s, 1H, CH); RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 21,95, 24,09, 27,75, 32,77, 51,79, 56,00, 80,48, 111,73, 114,51, 120,16, 123,34, 123,95, 129,05, 130,22, 132-03, 134,65, 145,44, 147,75, 150,03, 153,00, 164,08, 167,98, 168,11; Anal. Cal. para $C_{25}H_{25}N_3O_5 + 0,13 Et_2O$: C, 67,05; H, 5,80; N, 9,19, Encontrado: C, 66,95; H, 5,88; N, 8,97. (La 20 RMNH demostró que la muestra contenía 0,13 equivalentes de éter).

Ejemplo 6

2-[1-3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]-4-metilisoindolina-1,3-diona

25 La 2-[1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]-4-metilisoindolina-1,3-diona se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 1. La reacción del ácido 3-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-3-(4-metil-1,3-dioxoisindolin-2-il)propanoico (2,23 g, 5,27 mmol), carbonildimidazol (0,94 g, 5,8 mmol) e hidrazida de ácido fórmico (382 mg, 6,36 mmol) en acetato de etilo (20 ml) produjo la N-carbonilamino-3-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-3-(4-metil-1,3-dioxoisindolin-2-il)propanamida cruda (1,71 g, 3,67 mmol), que se trató a continuación con oxiclورو de fósforo (0,8 ml, 8,6 mmol) en acetonitrilo (10 ml). El producto se obtuvo como un sólido blanco (368 mg, 30 rendimiento global del 16 %): pf, 126,0-128,5 °C; RMN 1H ($CDCl_3$) δ 1,21-1,99 (m, 8H, C_5H_8), 2,66 (s, 3H, CH_3), 3,81 (s, 3H, CH_3), 3,82 (dd, J = 6,1, 15,8 Hz, 1H, CHH), 4,37 (dd, J = 10,3, 15,6 Hz, 1H, CHH), 4,76-4,83 (m, 1H, OCH), 5,80 (dd, J = 5,9, 10,3 Hz, 1H, NCH), 6,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H, Ar), 7,09-7,18 (m, 2H, Ar), 7,43 (d, J = 7,6 Hz, 1H, Ar), 7,54 (t, J = 7,4 Hz, 1H, Ar), 7,62 (d, J = 7,1 Hz, 1H, Ar), 8,29 (s, 1H, CH); RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 17,45, 24,00, 27,67, 32,68, 51,57, 55,94, 80,44, 35 111,69, 114,55, 120,13, 120,98, 128,25, 130,22, 132,01, 133,50, 136,44, 138,08, 147,68, 149,99,

152,93, 164,04, 167,95, 168,56; Anal. Cal. para $C_{25}H_{25}N_3O_5$: C, 67,10; H, 5,63; N, 9,39, Encontrado: C, 67,14; H, 5,55; N, 9,19.

Ejemplo 7

N-[2-[1-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]-1,3-dioxoisindolin-4-il]acetamida

5

10

15

20

La 2-[1-(3-ciclopentilox-4-metoxifenil)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]1,3-dioxoisindolin-4-diona se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 1. La reacción entre ácido 3-[4-(acetilamino)-1,3-dioxoisindolin-2-il]-3-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-propanoico (2,0 g, 4,3 mmol), carbonildimidazol (0,77 g, 4,8 mmol) e hidrazida de ácido fórmico (314 mg, 4,7 mmol) en acetato de etilo (20 ml) produjo la 3-[4-(acetilamino)-1,3-dioxoisindolin-2-il]-N-carbonilamino-3-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-propanamida bruta, que se hizo reaccionar a continuación con oxiclورو de fósforo (1,0 ml, 10,7 mmol) en acetonitrilo (15 ml). El producto se aisló como un sólido amarillo (555 mg, rendimiento global del 28 %): pf, 115,0-117,0 °C; RMN 1H ($CDCl_3$) δ 1,62-1,97 (m, 8H, C_5H_8), 2,27 (s, 3H, CH_3), 3,76 (dd, J = 5,6, 15,9 Hz, 1H, CHH), 3,83 (s, 3H, CH_3), 4,40 (dd, J = 10,7, 15,8 Hz, 1H, CHH), 4,76-4,82 (m, 1H, OCH), 5,78 (dd, J = 5,5, 10,7 Hz, 1H, NCH), 6,84 (d, J = 8,1 Hz, 1H, Ar), 7,09-7,15 (m, 2H, Ar), 7,47 (d, J = 7,2 Hz, 1H, Ar), 7,65 (t, J = 7,5 Hz, 1H, Ar), 8,32 (s, 1H, CH), 8,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H, Ar), 9,48 (s, 1H, NH); RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 23,99, 24,85, 27,58, 32,68, 51,71, 55,95, 80,53, 111,75, 114,46, 115,10, 118,03, 119,88, 124,82, 129,77, 130,95, 135,94, 137,48, 147,77, 150,21, 152,99, 163,85, 167,36, 169,07, 167,71; Anal. Cal. para $C_{26}H_{26}N_4O_6 + 0,1$ hexano: C, 64,01; H, 5,53; N, 11,22. Encontrado: C, 64,01; H, 5,58; N, 10,97. (La RMNH demostró que el producto contenía un 10 % de hexano).

Ejemplo 8

N-[2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]-1,3-dioxoisindolin-4-il]acetamida

25

30

35

Una mezcla de ácido 3-[4-(acetilamino)-1,3-dioxoisindolin-2-il]-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-propanoico (1,69 g, 3,96 mmol) y carbonildiimidazol (0,71 g, 4,4 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A esta disolución se agregó hidrazida de ácido fórmico (289 mg, 4,81 mmol). La mezcla se agitó seguidamente durante 18 horas. A la disolución resultante se agregó oxiclورو de fósforo (1,0 ml, 10,7 mmol), y esta mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La disolución se vertió sobre agua (10 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con hidrogenocarbonato de sodio acuoso (50 ml, sat.), salmuera (50 ml) y se secó seguidamente con sulfato de magnesio. La cromatografía realizada tras la eliminación del disolvente produjo un aceite. El aceite se agitó en éter (10 ml) para conseguir una suspensión. Esta suspensión resultante se filtró para dar N-[2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]1,3-dioxoisindolin-4-il]acetamida como un sólido blanco (478 mg, rendimiento del 27 %): pf, 141,0-143,0 °C; RMN 1H ($CDCl_3$) δ 1,47 (t, J = 6,9 Hz,

3H, CH_3), 2,26 (s, 3H, CH_3), 3,74 (dd, $J = 5,8, 15,8$ Hz, 1H, CHH), 3,85 (s, 3H, CH_3), 4,11 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, CH_2), 4,38 (dd, $J = 10,6, 15,8$ Hz, 1H, CHH), 5,78 (dd, $J = 5,6, 10,6$ Hz, 1H, NCH), 6,83 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H, Ar), 7,11-7,14 (m, 2H, Ar), 7,45 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H, Ar), 7,64 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H, Ar), 8,31 (s, 1H, Ar), 8,75 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, Ar), 9,46 (br s, 1H, NH); RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 14,70, 24,92, 27,60, 51,74, 55,92, 64,50, 111,40, 112,47, 115,15, 118,11, 120,15, 124,91, 129,87, 130,99, 136,01, 137,55, 148,49, 149,59, 153,07, 163,88, 167,44, 169,14, 169,75; Anal. Cal. para $C_{23}H_{22}N_4O_6$: C, 61,33; H, 4,92; N, 12,44, Encontrado: C, 61,37; H, 4,88; N, 12,11.

Ejemplo 9

5-(terc-butil)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]-5-metilisoindolina-1,3-diona

La 5-(t-butil)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]isoindolina-1,3-diona se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 8 a partir del ácido 3-[5-(terc-butil)-1,3-dioxoisoindolin-2-il]-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)propanoico (2,0 g, 4,7 mmol), carbonildimidazol (0,81 g, 5,0 mmol), hidrazida de ácido (0,35 g, 5,8 mmol), y oxiclورو de fósforo (1,0 ml, 10,7 mmol) en acetonitrilo (20 ml), El producto se aisló como un sólido blanco (800 mg, rendimiento del 38 %): pf, 136,0-138,5 °C; RMN 1H ($CDCl_3$) δ 1,35 (s, 9H, CH_3), 1,44 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H, CH_3), 3,79 (dd, $J = 5,9, 16,1$ Hz, 1H, CHH), 3,84 (s, 3H, CH_3), 4,11 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, CH_2), 4,38 (dd, $J = 10,3, 15,8$ Hz, 1H, CHH), 5,80 (dd, $J = 5,9, 10,4$ Hz, 1H, NCH), 6,82 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H, Ar), 7,11-7,17 (m, 2H, Ar), 7,70 (br s, 2H, Ar), 7,82 (br s, 1H, Ar), 8,29 (s, 1H, Ar); RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 14,71, 27,73, 31,08, 35,72, 51,78, 55,92, 64,44, 111,36, 112,58, 120,31, 120,63, 123,26, 128,94, 130,33, 131,14, 131,84, 148,41, 149,42, 153,02, 158,82, 164,07, 168,25, 168,39; Anal. Cal. para $C_{25}H_{27}N_3O_5 + 0,11 H_2O$: C, 66,51; H, 6,08; N, 9,31; H_2O , 0,43, Encontrado: C, 66,42; H, 5,83; N, 9,18; H_2O , 0,43.

Ejemplo 10

2-[1-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]isoindolina-1,3-diona

La 2-[1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]isoindolina-1,3-diona se preparó según el procedimiento del Ejemplo 8 a partir del ácido 3-(3,4-dimetoxifenil)-3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)propanoico (2,0 g, 3,6 mmol), carbonilimidazol (1,0 g, 6,2 mmol), hidrazida de ácido (0,41 g, 6,8 mmol), y oxiclورو de fósforo (1,3 ml, 14 mmol) en acetonitrilo (20 ml), El producto se obtuvo como un sólido blanco (730 mg, rendimiento del 34 %): pf, 83,0-85,0 °C; RMN 1H ($CDCl_3$) δ 3,82 (dd, $J = 6,0, 16,0$ Hz, 1H, CHH), 3,85 (s, 3H, CH_3), 3,90 (s, 3H, CH_3), 4,39 (dd, $J = 10,3, 15,7$ Hz, 1H, CHH), 5,84 (dd, $J = 6,0, 10,3$ Hz, 1H, NCH), 6,81-6,85 (m, 1H, Ar), 7,16-7,19 (m, 2H, Ar), 7,68-7,73 (m, 2H, Ar), 7,77-7,83 (m, 2H, Ar), 8,30 (s, 1H, CH); RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 27,66, 51,76, 55,79, 55,89, 111,00, 111,07, 120,29, 123,3,8, 130,16, 131,55, 134,07, 149,03, 149,11, 152,96, 163,90, 167,86; Anal. Cal. para $C_{20}H_{17}N_3O_6 + 0,3 Et_2O$: C, 63,22; H, 5,20; N, 10,32, Encontrado: C, 63,40; H, 5,02; N, 10,46. (La RMN 1H demostró que la muestra contenía un 30 % de éter).

Ejemplo 11**2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]isoindolin-1-ona**

La 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]isoindolin-1-ona se preparó según se ha descrito en el Ejemplo 1. La reacción del ácido 3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-(oxoisoindolin-2-il)propanoico (1,50 g, 4,22 mmol), carbonildimidazol (0,80 g, 4,9 mmol) e hidrazida de ácido fórmico (310 mg, 5,16 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) produjo la N-carbonilamino-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-(1-oxoisoindolin-2-il)propanamida bruta (1,0 g, 2,2 mmol), que se hizo reaccionar a continuación con pentóxido de fósforo (2,32 g, 16,3 mmol) en cloroformo (30 ml) a temperatura ambiente durante 18 horas. El producto se obtuvo como un sólido blanco (250 mg, rendimiento global del 16 %): pf, 143,5-144,5 °C; RMN ¹H (CDCl₃); δ 1,43 (t, J = 7,0 Hz, 3H, CH₃), 3,65 (dd, J = 6,1,15,1 Hz, 1H, CHH), 3,85 (s, 3H, CH₃), 3,87 (dd, J = 9,9, 15,0 Hz, 1H, CHH), 4,01-4,12 (m, 3H, NCHH, CH₂), 4,46 (d, J = 16,6 Hz, 1H, NCHH), 5,99 (dd, J = 6,1, 10,1 Hz, 1H, NCH), 6,83-6,87 (m, 1H, Ar), 6,94-7,01 (m, 2H, Ar), 7,34-7,52 (m, 3H, Ar), 7,78 (d, J = 7,1 Hz, 1H, Ar), 8,34 (s, 1H, NCH); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 14,60, 27,84, 46,19, 52,13, 55,86, 64,45, 111,32, 112,45, 118,98, 122,78, 123,72, 127,95, 129,95, 131,49, 131,98, 141,09, 148,66, 149,35, 153,31, 163,86, 168,25; Anal. Cal. para C₂₁H₂₁N₃O₄ + 0,06 CH₂Cl₂: C, 65,79; H, 5,54; N, 10,93. Encontrado: C, 65,87; H, 5,67; N, 10,89.

Ejemplo 12**2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-(5-metil(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]isoindolin-1-ona**

La 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(5-metil(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]isoindolin-1-ona se preparó según el procedimiento del Ejemplo 1. La reacción del ácido 3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-(oxoisoindolin-2-il)propanoico (1,50 g, 4,22 mmol), carbonildimidazol (0,76 g, 4,7 mmol) e hidrazida de ácido acético (381 mg, 5,16 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) produjo la N-carbonilamino-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-(1-oxoisoindolin-2-il)propanamida bruta (1,22 g, (3,06 mmol), de los que (650 mg, se hicieron reaccionar a continuación con pentóxido de fósforo (2,0 g, 14 mmol) en cloroformo (30 ml) a temperatura ambiente durante 18 horas. El producto se obtuvo como un sólido blanco (250 mg, rendimiento global del 32 %): pf, 125,5-128,0 °C; RMN ¹H (CDCl₃); δ 1,43 (t, J = 7,0 Hz, 3H, CH₃), 2,46 (s, 3H, CH₃), 3,56 (dd, J = 6,3, 15,1 Hz, 1H, CHH), 3,76 (dd, J = 10,0, 15,0 Hz, 1H, CHH), 3,86 (s, 3H, CH₃), 4,02-4,11 (m, 3H, NCHH, CH₂), 4,46 (d, J = 16,6 Hz, 1H, NCHH), 5,97 (dd, J = 6,3, 9,9 Hz, 1H, NCH), 6,83-6,87 (m, 1H, Ar), 6,95-7,01 (m, 2H, Ar), 7,35-7,53 (m, 3H, Ar), 7,77-7,81 (m, 1H, Ar); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 10,89, 14,64, 28,04, 46,18, 52,08, 55,89, 64,47, 111,32, 112,51, 119,03, 122,81, 123,74, 127,95, 130,13, 131,48, 132,11, 141,17, 148,64, 149,31, 163,86, 164,23, 168,30; Anal. Cal. para C₂₂H₂₃N₃O₄ + 0,28 EtOAc: C, 66,42; H, 6,08; N, 10,05. Encontrado: C, 66,47; H, 5,98; N, 10,04. (La RMN ¹H demostró que la muestra contenía un 28 % de acetato de etilo).

Ejemplo 13**2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]-3-pirrolino[3,4]quinolina-1,3-diona**

La 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]-3-pirrolino[3,4]quinolina-1,3-diona se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 1. La reacción del ácido 3-(1,3-dioxo(3-pirrolino[3,4-h]quinolin-2-il))-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)propanoico (1,0 g, 2,4 mmol), CDI (0,46 g, 2,8 mmol) e hidrazida de ácido fórmico (0,20 g, 3,4 mmol) en THF (10 ml) produjo la 3-(1,3-dioxo(3-pirrolino[3,4-h]quinolin-2-il))-N-carbonilamino-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)propanamina bruta (1,12 g), que se hizo reaccionar a continuación con oxiclورو de fósforo (0,8 ml, 8,6 mmol) en acetonitrilo (30 ml). El producto se obtuvo como un sólido blanco (350 mg, rendimiento global del 33 %): pf, 166-168 °C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,47 (t, J = 6,8 Hz, 3H, CH₃), 3,85 (dd, J = 5,9, 15,8 Hz, 1H, CHH), 3,85 (s, 3H, CH₃), 4,13 (q, J = 6,9 Hz, 2H, CH₂), 4,48 (dd, J = 10,4, 15,8 Hz, 1H, CHH), 5,91 (dd, J = 5,8, 10,4 Hz, 1H, NCH), 6,82-6,85 (m, 1H, Ar), 7,21-7,25 (m, 2H, Ar), 7,58 (dd, J = 4,2, 8,4 Hz, 1H, Ar), 7,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H, Ar), 8,19 (d, J = 8,2 Hz, 1H, Ar), 8,27 (dd, J = 1,7, 8,4 Hz, 1H, Ar), 8,28 (s, 1H, CH), 9,24 (dd, J = 1,7, 4,2 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 14,63, 27,60, 51,83, 55,85, 64,39, 111,29, 112,58, 119,52, 120,43, 123,16, 126,81, 130,08, 132,14, 134,44, 135,57, 136,68, 142,77, 148,34, 149,36, 152,97, 154,27, 163,99, 167,07, 167,80. Anal. Cal. para C₂₄H₂ON₄O₅ + 0,05 CH₂Cl₂: C, 64,38; H, 4,52; N, 12,49, Encontrado: C, 64,33; H, 4,58; N, 12,12. (La RMNH demostró que la muestra contenía ~5 % de CH₂Cl₂).

Ejemplo 14

Se prepararon comprimidos, conteniendo cada uno 50 mg de 2-[1-3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]-5-metilisoindolina-1,3-diona, de la siguiente forma:

Constituyentes (para 1000 comprimidos)

2-[1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-5-metilisoindolina-1,3-diona	50,0 g
lactosa	50,7 g
25 almidón de trigo	7,5 g
polietilenglicol 6000	5,0 g
talco	5,0 g
estearato de magnesio	1,8 g
agua desmineralizada	c.s.

30 En primer lugar los ingredientes sólidos se hicieron pasar a la fuerza por un tamiz de 0,6 mm de anchura de malla. El principio activo, lactosa, talco, estearato de magnesio y la mitad del almidón se mezclaron a continuación. La otra mitad del almidón se suspendió en 40 ml de agua y esta suspensión se añadió a una disolución en ebullición del polietilenglicol en 100 ml de agua. La pasta resultante se agregó a las sustancias pulverulentas y la mezcla se granuló, si es necesario con la adición de agua. El granulado se secó durante la noche a 35 °C, se hizo pasar a

la fuerza por un tamiz de 1,2 mm de anchura de malla y se comprimió para formar comprimidos de aproximadamente 6 mm de diámetro cóncavos en ambos lados.

Ejemplo 15

5 Se prepararon comprimidos, conteniendo cada uno 100 mg de 2-[1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]-5-metilisoindolina-1,3-diona de la siguiente manera:

Constituyentes (para 1000 comprimidos)

2-[1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]-5-metilisoindolina-1,3-diona	100,0 g
lactosa	100,0 g
almidón de trigo	47,0 g
10 estearato de magnesio	3,0 g

15 Todos los ingredientes sólidos se hicieron pasar a la fuerza por un tamiz de 0,6 mm de anchura de malla. El principio activo, lactosa estearato de magnesio y la mitad del almidón se mezclaron a continuación. La otra mitad del almidón se suspendió en 40 ml de agua y esta suspensión se añadió a 100 ml de agua en ebullición. La pasta resultante se agregó a las sustancias pulverulentas y la mezcla se granuló, si es necesario con la adición de agua. El granulado se secó durante la noche a 35 °C, se hizo pasar a la fuerza por un tamiz de 1,2 mm de anchura de malla y se comprimió para formar comprimidos de aproximadamente 6 mm de diámetro cóncavos en ambos lados.

Ejemplo 16

20 Se pueden preparar de la siguiente manera comprimidos para masticar, conteniendo cada uno 75 mg de 2-[1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]-5-metilisoindolina-1,3-diona:

Composición (para 1000 comprimidos)

2-[1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]-5-metilisoindolina-1,3-diona	75,0 g
25 manitol,	230,0 g
lactosa	150,0 g
talco	21,0 g
glicina	12,5 g
ácido esteárico	10,0 g
30 sacarina	1,5 g
disolución de gelatina al 5 %	c.s.

35 Todos los ingredientes sólidos se hicieron pasar a la fuerza por un tamiz de 0,25 mm de anchura de malla. Se mezclaron el manitol y la lactosa, se granularon con adición de la disolución de gelatina, se hicieron pasar a la fuerza por un tamiz de 2 mm de anchura de malla, se secaron a 50 °C y de nuevo se hicieron pasar a la fuerza por un tamiz de 1,7 mm de anchura de malla. La 2-

5 [1-3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]-5-metilisoindolina-1,3-diona, la glicina y la sacarina se mezclaron cuidadosamente, se agregaron el manitol, la lactosa granulada, el ácido esteárico y al talco y el conjunto se mezcló completamente y se comprimió para formar comprimidos de aproximadamente 10 mm cóncavos por ambos lados y que tienen una ranura para

Ejemplo 17

Se prepararon comprimidos, conteniendo cada uno 10 mg de 2-[1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-5-metilisoindolina-1,3-diona :

Composición (para 1000 comprimidos)

10	2-[1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-5-metilisoindolina-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
15	estearato de magnesio	4,0 g
	agua desmineralizada	c.s.

20 En primer lugar los ingredientes sólidos se hicieron pasar a la fuerza por un tamiz de 0,6 mm de anchura de malla. A continuación el principio activo imida, lactosa, talco, estearato de magnesio y la mitad del almidón se mezclaron a fondo. La otra mitad del almidón se suspendió en 65 ml de agua y esta suspensión se añadió a una disolución en ebullición del polietilenglicol en 26000 ml de agua. La pasta resultante se agregó a las sustancias pulverulentas, y el conjunto se mezcló y granuló, si es necesario con la adición de agua. El granulado se secó durante la noche a 35 °C, se hizo pasar a la fuerza por un tamiz de 1,2 mm de anchura de malla y se comprimió para formar comprimidos de aproximadamente 10 mm de diámetro cóncavos en ambos lados y una

25 ranura para rotura en su cara superior.

Ejemplo 18

Se prepararon de la siguiente forma cápsulas de gelatina rellenas en seco, conteniendo cada una 100 mg de 2-[1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-5-metilisoindolina-1,3-diona :

30 Composición (para 1000 cápsulas)

	2-[1-3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]-5-metilisoindolina-1,3-diona	100,0 g
	celulosa microcristalina	30,0 g
	laurilsulfato sódico	2,0 g
	estearato de magnesio	8,0 g

5 El laurilsulfato sódico se tamizó en la 2-[1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]-5- metilisoindolina-1,3-diona a través de un tamiz de 0,2 mm de anchura de malla y ambos componentes se mezclaron a fondo durante 10 minutos. A continuación se agregó la celulosa microcristalina a través de un tamiz de 0,9 mm de anchura de malla y el conjunto se mezcló a fondo durante 10 minutos. Finalmente, el estearato de magnesio se añadió a través de un tamiz de 0,8 mm de anchura de malla y, tras mezclar durante 3 minutos más, la mezcla se introdujo en porciones de 140 mg cada una en cápsulas de gelatina rellenas en seco de tamaño 0 (alargadas).

Ejemplo 19

10 Se prepararon de la siguiente forma cápsulas de gelatina rellenas en seco, conteniendo cada uno 100 mg de 2-[1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]-5- metilisoindolina-1,3-diona:

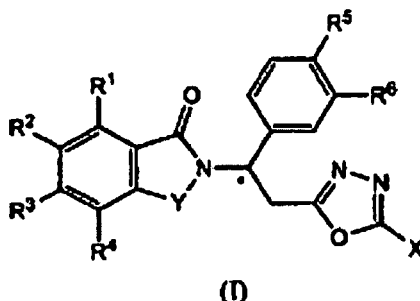
Composición (para 1000 cápsulas)

2-[1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]-5-metilisoindolina-1,3-diona	5,0 g
celulosa microcristalina	30,0 g
15 laurilsulfato sódico	2,0 g
estearato de magnesio	8,0 g

20 El laurilsulfato sódico se tamizó en la 2-[1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]-5- metilisoindolina-1,3-diona a través de un tamiz de 0,2 mm de anchura de malla y ambos componentes se mezclaron a fondo durante 10 minutos. A continuación se agregó la celulosa microcristalina a través de un tamiz de 0,9 mm de anchura de malla y el conjunto se mezcló a fondo durante 10 minutos. Finalmente, el estearato de magnesio se añadió a través de un tamiz de 0,8 mm de anchura de malla y, tras mezclar durante 3 minutos más, la mezcla se introdujo en porciones de 140 mg cada una en cápsulas de gelatina rellenas en seco de tamaño 0 (alargadas).

REIVINDICACIONES

1.- Uso de un compuesto de 1,3,4-oxadiazol de fórmula I,



o una sal de adición de ácido no tóxica fisiológicamente aceptable del mismo, para la
5 fabricación de un medicamento para el tratamiento de colitis ulcerosa o lupus eritematoso
sistémico, o para el tratamiento tópico de dermatitis atópica, psoriasis, lupus, una infección vírica, o
conjuntivitis vírica:

en la que:

el átomo de carbono designado * constituye un centro de quiralidad;

10 Y es C=O, CH₂, SO₂ o CH₂C=O;

X es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

15 cada uno de R¹, R², R³ y R⁴, independientemente de los demás, es hidrógeno, halo,
trifluorometilo, acetilo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de
carbono, nitro, ciano, hidroxilo, *tert*-butilo, -CH₂NR⁸R⁹, -(CH₂)₂NR⁸R⁹ o -NR⁸R⁹; o dos
cualquiera de R¹, R², R³ y R⁴ en átomos de carbono adyacentes, junto con el anillo de
fenileno representado, son naftilideno, quinolina, quinoxalina, bencimidazol, benzodioxol o
2-hidroxibencimidazol;

20 cada uno de R⁵ y R⁶, independientemente uno del otro, es hidrógeno, alquilo de 1 a 4
átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciano, benzocicloalcoxi,
cicloalcoxi de hasta 18 átomos de carbono, bicicloalcoxi de hasta 18 átomos de carbono,
tricicloalcoxi de hasta 18 átomos de carbono, o cicloalquilalcoxi de hasta 18 átomos de
carbono;

25 cada uno de R⁸ y R⁹, tomados independientemente uno del otro, es hidrógeno, alquilo lineal
1 a 8 átomos de carbono, alquilo ramificado de 1 a 8 átomos de carbono, fenilo, bencilo,
piridilo, piridilmetilo, o uno de R⁸ y R⁹ es hidrógeno y el otro es -COR¹⁰ o -SO₂R¹⁰; o R⁸ y R⁹,
tomados conjuntamente, son tetrametileno, pentametileno, -CHNCHCH-, hexametileno, o -
CH₂CH₂X¹₂CH₂CH₂- en la que X¹ es -O-, -S-, o -NH-; y

R¹⁰ es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo, cicloalquilmetilo de
hasta 6 átomos de carbono, fenilo, piridilo, bencilo, imidazolilmetilo, piridilmetilo, NR¹¹R¹² o

$\text{CH}_2\text{NR}^*\text{R}^0$, en la que R^{11} y R^{12} , independientemente uno del otro, son hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, fenilo, o bencilo, y en la que R^* y R^0 , independientemente uno del otro, son hidrógeno, metilo, etilo, o propilo.

2. El uso de la reivindicación 1, en el que el compuesto es sustancialmente quiralmente puro.

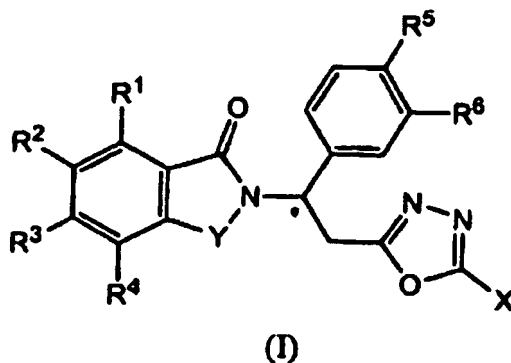
3. El uso de la reivindicación 1, en el que el medicamento es para el tratamiento de colitis ulcerosa o lupus eritematoso sistémico y está adaptado para administración oral, rectal, parenteral, o tópica.

4. El uso de la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula I es:

- 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil] isoindolina-1,3-diona;
 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]benzo[e]isoindolina-1,3-diona;
 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]-4-metilisoindolina-1,3-diona;
 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]-5-metilisoindolina-1,3-diona;
 2-[1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]-5-metilisoindolina-1,3-diona;
 2-[1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]-4-metilisoindolina-1,3-diona;
 N-[2-[1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il]acetamida;
 N-[2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il]acetamida;
 5-(*terc*-butil)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]isoindolina-1,3-diona;
 2-[1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil] isoindolina-1,3-diona;
 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]isoindolin-1-ona;
 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(5-metil(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)etil]isoindolin-1-ona; o
 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]-3-pirrolino[3,4]quinolina-1,3-diona;

5. El uso de la reivindicación 4, en el que el compuesto es sustancialmente quiralmente puro.

6. Uso de un compuesto de 1,3,4-oxadiazol de fórmula I,



o una sal de adición de ácido no tóxica fisiológicamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para la profilaxis de dermatitis atópica, psoriasis, lupus, una

infección vírica, o conjuntivitis vírica en la que el medicamento está adaptado a la administración tópica:

en la que:

el átomo de carbono designado * constituye un centro de quiralidad,

5 Y es C=O, CH₂, SO₂ o CH₂C=O;

X es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

10 cada uno de R¹, R², R³ y R⁴, independientemente de los demás, es hidrógeno, halo, trifluorometilo, acetilo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, nitro, ciano, hidroxilo, *tert*-butilo, -CH₂NR₈R₉, -(CH₂)₂NR⁸R⁹ o -NR⁸R⁹; o dos cualquiera de R¹, R², R³ y R⁴ en átomos de carbono adyacentes, junto con el anillo de fenileno representado, son naftilideno, quinolina, quinoxalina, bencimidazol, benzodioxol o 2-hidroxibencimidazol;

15 cada uno de R⁵ y R⁶, independientemente uno del otro, es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciano, benzocicloalcoxi, cicloalcoxi de hasta 18 átomos de carbono, bicicloalcoxi de hasta 18 átomos de carbono, tricicloalcoxi de hasta 18 átomos de carbono, o cicloalquilalcoxi de hasta 18 átomos de carbono;

20 cada uno de R⁸ y R⁹, tomados independientemente uno del otro, es hidrógeno, alquilo lineal 1 a 8 átomos de carbono, alquilo ramificado de 1 a 8 átomos de carbono, fenilo, bencilo, piridilo, piridilmetilo, o uno de R⁸ y R⁹ es hidrógeno y el otro es -COR¹⁰ o -SO₂R¹⁰; o R⁸ y R⁹, tomados conjuntamente, son tetrametileno, pentametileno, -CHNCHCH-, hexametileno, o -CH₂CH₂X¹CH₂CH₂ en la que X¹ es -O-, -S-, o -NH-; y

25 R¹⁰ es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo, cicloalquilmetilo de hasta 6 átomos de carbono, fenilo, piridilo, bencilo, imidazolilmetilo, piridilmetilo, NR¹¹R¹² o CH₂NR^{*}R⁰, en la que R¹¹ y R¹², independientemente uno del otro, son hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, fenilo, o bencilo, y en la que R^{*} y R⁰, independientemente uno del otro, son hidrógeno, metilo, etilo, o propilo.

7. El uso de la reivindicación 6, en el que el compuesto es sustancialmente quiralmente puro.

30 8. El uso de la reivindicación 6, en el que la infección vírica es infección por herpes.

9. El uso de la reivindicación 6, en el que el compuesto de fórmula I es:

2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil] isoindolina-1,3-diona;

2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]benzo[e]isoindolina-1,3-diona;

2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]-4-metilisoindolina-1,3-diona;

35 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]-5-metilisoindolina-1,3-diona;

- 2-[1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]-5-metilisoindolina-1,3-diona;
 2-[1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]-4-metilisoindolina-1,3-diona;
 N-[2-[1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il]acetamida;
 N-[2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]-1,3-dioxoisoindolin-4-il]acetamida;
 5 5-(*terc*-butil)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]isoindolina-1,3-diona;
 2-[1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil] isoindolina-1,3-diona;
 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]isoindolin-1-ona;
 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(5-metil(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]isoindolin-1-ona; o
 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)etil]-3-pirrolino[3,4]quinolina-1,3-diona;
 10 10.- El uso de la reivindicación 9, en el que el compuesto es sustancialmente quiralmemente puro.