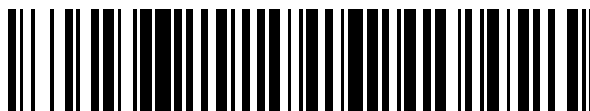


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 421 153**

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 31/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.10.1999** **E 10166855 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2013** **EP 2305248**

54 Título: **Fenetilsulfonas sustituidas y método de reducir niveles de TNF- α**

30 Prioridad:

30.10.1998 US 183049

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

29.08.2013

73 Titular/es:

CELGENE CORPORATION (100.0%)

86 Morris Avenue

Summit New Jersey 07901, US

72 Inventor/es:

MULLER, GEORGE W. y

MAN, HON-WAH

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 421 153 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 y método de reducir niveles de TNF α

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 autoinmunitarias en un mamífero por administración de dichos compuestos 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 y/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 del 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 aspirados pulmonares de pacientes con dicho ARDS {Millar et al. Lancet 2(8665), 712-714 (1989)}. La infusión sistémica del TNF α recombinante también dio como resultado cambios observados típicamente en 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 artritis. Cuando se activan los leucocitos producen resorción ósea, una actividad para 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 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 asociada con malignidad {Calci. Tissue Int. (US) 46(Suppl.), S3-10 (1990)}. En la reacción injerto frente a hospedante, el aumento de los niveles de TNF α en el suero se ha asociado con complicaciones importantes después de trasplantes de médula ósea alogénicos agudos {Holler et al., Blood, 75(4), 1011-1016 (1990)}.

La malaria 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 de malaria. Los niveles de TNF α en suero están relacionados directamente con la gravedad de la enfermedad y con el pronóstico en pacientes con ataques agudos de malaria {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)} mostraron 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 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 desempeña 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 {Baughman 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 la sub-regulación de la expresión de trombosmodulina {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 limitación, 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)}.

El bloqueo de TNF α con anticuerpos anti- TNF α monoclonales ha demostrado que es beneficioso en 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); 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 y/o neoplasmas inusuales. 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 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 y/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 del virus desempeñando 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.

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 y/o macrófagos {Poli et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 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 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 citoplasma de las células, que promueve la replicación del VIH mediante la unión a una secuencia de 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 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 pleiotrópico (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, aunque sin limitación, el TNF α y también que 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; Bachelierie 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. 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 limitación, artritis reumatoide, espondiloartritis anquilosante, artrosis, otros estados artríticos, cáncer, choque séptico, septicemia, choque endotóxico, enfermedad del injerto frente al 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 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

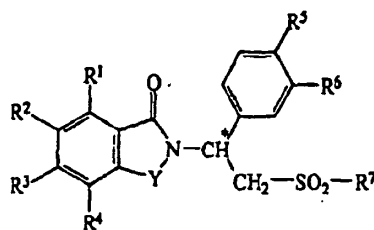
y otros estados {Lowe and Cheng, *Drugs of the Future*, 17(9), 799-807, 1992}. Se ha demostrado que el aumento de los niveles de cAMP en leucocitos inflamatorios inhibe su activación y la liberación posterior de mediadores inflamatorios, incluyendo TNF α y NF κ B. Altos niveles de cAMP conducen también 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, presentarán 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 α , 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 reperusión isquémica, malaria, infección micobacteriana, meningitis, psoriasis, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad fibrótica, caquexia, rechazo de injertos, cáncer, enfermedad autoinmunitaria, 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 radiación y lesión alveolar hiperóxica. Los esfuerzos previos dirigidos a la supresión de los efectos de TNF α han oscilado desde la utilización de esteroides, tales como dexametasona y prednisolona, hasta el uso de anticuerpos tanto polidionales como monoclonales {Beutler et al., *Science* 234, 470-474 (1985); WO 92/11383}.

Descripción detallada

La presente invención se basa en el descubrimiento de que ciertas clases de compuestos no polipéptidos descritas más exhaustivamente en la presente memoria disminuyen los niveles de TNF α . En particular, la invención se refiere a compuestos de fenetilsulfona de fórmula I:



I

en la cual

el átomo de carbono señalado con * constituye un centro de quiralidad;

Y es C=O, CH₂, CO₂ o CH₂C=O;

- 35 cada uno de R¹, R², R³ y R⁴, independientemente de los otros, es hidrógeno, halo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, nitro, ciano, hidroxilo o -NR⁸R⁹; o dos cualesquiera de R¹, R², R³ y R⁴ en átomos de carbono adyacentes, junto con el anillo de fenileno representado, son naftilideno;

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

- 40 R⁷ es hidroxilo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, fenilo, bencilo o NR⁸R⁹;

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

cada uno de R^8 y R^9 , tomado independientemente del otro, es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, fenilo o bencilo, o uno de R^8 y R^9 es hidrógeno y el otro es $-\text{COR}^{10}$ o $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$ o R^8 y R^9 , tomados juntos, son tetrametileno, pentametileno, hexametileno o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{X}^2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ en la que X^2 es $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ o $-\text{NH}-$.

5 El término alquilo significa una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada saturada univalente que contiene de 1 a 8 átomos de carbono. Representativos de tales grupos alquilo son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y ter-butilo. Alcoxi se refiere a un grupo alquilo unido al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno etéreo. Representativos de tales grupos alcoxi son metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y terc-butoxi.

10 El término cicloalquilo tal como se utiliza en la presente memoria denota una cadena hidrocarbonada univalente cíclica que puede ser saturada o insaturada. A menos que se indique lo contrario, tales cadenas pueden contener hasta 18 átomos de carbono e incluyen estructuras de monocicloalquilo, policicloalquilo y benzocicloalquilo. Monocicloalquilo se refiere a grupos que tienen un grupo de un solo anillo. Policicloalquilo denota sistemas hidrocarbonados que contienen dos o más sistemas de anillos con uno o más átomos de carbono de 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 los grupos monocicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoilo, ciclodecilo, cicloundecilo, ciclododecilo, ciclotridecilo, ciclotetradecilo, ciclopentadecilo, ciclohexadecilo, cicloheptadecilo y ciclooctadecilo. Representativos de policicloalquilo son decahidronaftaleno, espiro[4.5]decilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[3.2.1]octilo, pinanilo, norbomilo y biciclo[2.2.2]octilo. Benzocicloalquilo está tipificado por tetrahidronaftilo, indanilo y 1,2-benzocicloheptanilo. Cicloalcoxi se refiere a un grupo cicloalquilo como se acaba de describir que es una estructura monocicloalquilo, policicloalquilo o benzocicloalquilo, unido al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno etéreo.

25 Se apreciará que el término "sulfona" se utiliza en un sentido genérico que incluye no sólo compuestos de Fórmula I en la que R^7 es alquilo, fenilo, bencilo, sino también los ácidos sulfónicos correspondientes cuando R^7 es hidroxilo, y sulfonamidas cuando R^7 es NR^8R^9 .

Un primer grupo preferido de compuestos son los de Fórmula I en la que Y es $\text{C}=\text{O}$.

Un grupo preferido adicional de compuestos son los de Fórmula I en la que Y es CH_2 .

30 Un grupo preferido adicional de compuestos son los de Fórmula I en la que cada uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 , independientemente de los otros, es hidrógeno, halo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, nitro, ciano, hidroxilo o $-\text{NR}^8\text{R}^9$ en el que cada uno de R^8 y R^9 , tomado independientemente del otro, es hidrógeno o metilo, o uno de R^8 y R^9 es hidrógeno y el otro es $-\text{COCH}_3$.

Un grupo preferido adicional de compuestos son los de Fórmula I en la que uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 es $-\text{NH}_2$ y el resto de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son hidrógeno.

35 Un grupo preferido adicional de compuestos son los de Fórmula I en la que uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 es $-\text{NHCOCH}_3$ y el resto de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son hidrógeno.

Un grupo preferido adicional de compuestos son los de Fórmula I en la que uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 es $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ y el resto de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son hidrógeno.

Un grupo preferido adicional de compuestos son los de Fórmula I en la que uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 es metilo y el resto de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son hidrógeno.

40 Un grupo preferido adicional de compuestos son los de Fórmula I en la que uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 es flúor y el resto de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son hidrógeno.

Un grupo preferido adicional de compuestos son los de Fórmula I en la que cada uno de R^5 y R^6 , independientemente del otro, es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, metoxi, etoxi, propoxi, ciclopentoxi o ciclohexoxi.

45 Un grupo preferido adicional de compuestos son los de Fórmula I en la que R^5 es metoxi y R^6 es monocicloalcoxi, policicloalcoxi y benzocicloalcoxi.

Un grupo preferido adicional de compuestos son los de Fórmula I en la que R^5 es metoxi y R^6 es etoxi.

Un grupo preferido adicional de compuestos son los de Fórmula I en la que R^7 es hidroxilo, metilo, etilo, fenilo, bencilo o NR^8R^9 en el que cada uno de R^8 y R^9 , tomado independientemente del otro, es hidrógeno o metilo.

50 Un grupo preferido adicional de compuestos son los de Fórmula I en la que R^7 es metilo, etilo, fenilo, bencilo o NR^8R^9 , en el que cada uno de R^8 y R^9 , tomado independientemente del otro, es hidrógeno o metilo.

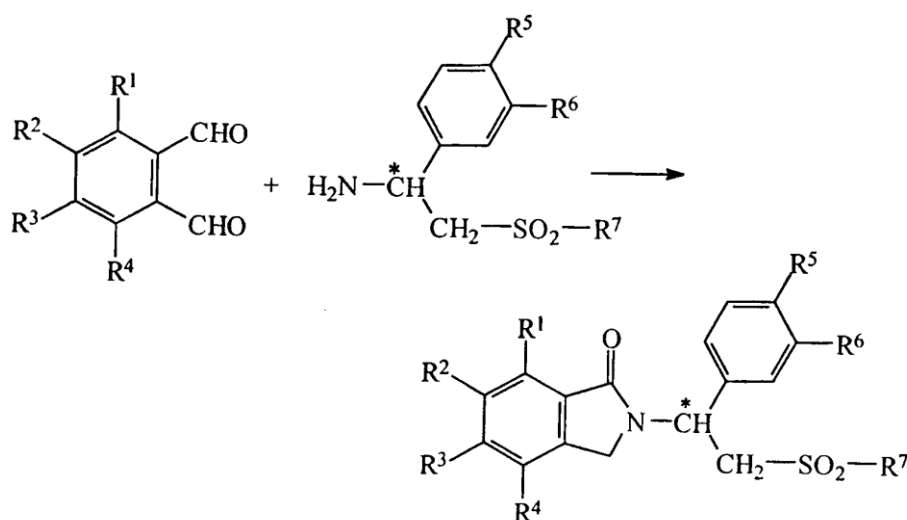
Un grupo preferido adicional de compuestos son los de Fórmula I en la que R^7 es metilo.

Un grupo preferido adicional de compuestos son los de Fórmula I en la que R^7 es NR^8R^9 , en el que cada uno de R^8 y R^9 , tomado independientemente del otro, es hidrógeno o metilo.

- 5 Los compuestos de Fórmula I se utilizan, bajo la supervisión de profesionales cualificados, para inhibir los efectos indeseables de TNF α y PDE IV. Los compuestos se pueden administrar 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.

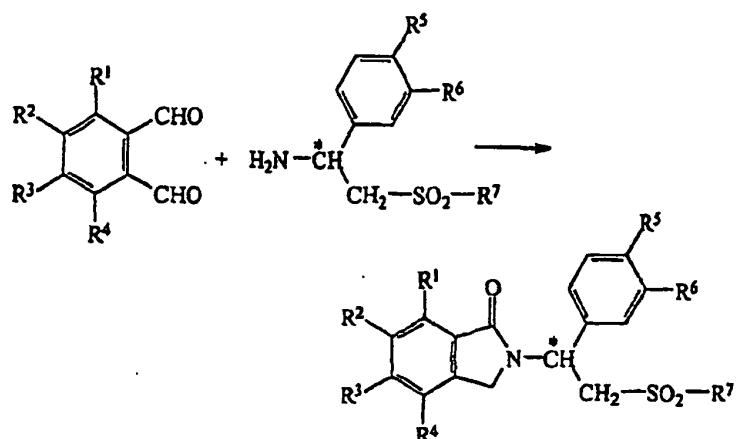
Los compuestos se pueden utilizar también tópicamente en el tratamiento o profilaxis de estados morbosos tópicos mediados o exacerbados por una producción excesiva de TNF α y PDE IV, respectivamente, tales como infecciones virales como las provocadas por los herpesvirus, o conjuntivitis virales, psoriasis, dermatitis atópica, etc.

- 10 Los compuestos se pueden utilizar también en el tratamiento veterinario de mamíferos no humanos que necesiten la prevención o inhibición de la producción de TNF α . Las enfermedades mediadas por TNF α 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.
- 15 En una primera realización, los compuestos de isoindolinona de la presente invención en los que Y es C=O se pueden preparar mediante la reacción de un anhídrido ftálico apropiadamente sustituido y una etilamina sustituida:



- 20 Los dos reactivos se calientan juntos, con o sin disolvente, y el producto se aísla y purifica por medios convencionales, tal como cromatografía. Cuando uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 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.

- 25 En una realización adicional, los compuestos de isoindolinona de la presente invención en los que Y es CH_2 se pueden preparar por reacción de un dicarboxaldehído ftálico sustituido apropiadamente y etilamina sustituida:



Una vez más los reactivos sólo necesitan ser calentado juntos, con o sin un disolvente, y se aísla y purifica el producto por medios convencionales, tales como cromatografía. Como en el caso del anhídrido ftálico utilizado en la primera realización, si uno de R^1, R^2, R^3 y R^4 debe ser amino en la sulfona final, se utiliza el compuesto nitro correspondiente y la nitroisindolinone resultante se reduce después catalíticamente. Alternativamente, se puede emplear un grupo apropiadamente protegido, tanto para los grupos amino como para cualesquiera otros grupos que puedan reaccionar.

Los grupos protectores utilizados en la presente memoria significan 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 de otra forma podrían ser alterados durante las manipulaciones químicas. 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, cuyas descripciones se incorporan en la presente memoria como referencias.

Un grupo amino puede ser protegido como una amida utilizando un grupo acilo que se pueda separar selectivamente en condiciones suaves, especialmente benciloxycarbonilo, formilo o un grupo alcanilo inferior que está 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 diciclohexilcarbodiimida y N,N'-carbonyldiimidazol.

Los compuestos de Fórmula I poseen un centro de quiralidad y pueden 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 usando 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%.

La presente invención se refiere también a las sales de adición de ácido no tóxicas fisiológicamente aceptables de los compuestos de Fórmula I. Tales sales incluyen las derivadas de ácidos orgánicos e inorgánicos, tales como, sin limitación, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, 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 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 uno o más compuestos de la presente invención asociados con al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Para preparar dichas composiciones, los ingredientes 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, polivinilpirrolidona, 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 hidroxibenzoatos de metilo y de propilo, 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 calculada para producir el efecto terapéutico deseado asociado a un excipiente farmacéutico adecuado. 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 1

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

A una solución agitada de dimetilsulfona (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 éterato de trifluoruro de boro (10,0 mL, 78,9 mmol). Después de 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 se 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 en forma de 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 2

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

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 éterato de trifluoruro de boro (1,4 mL, 11 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL). Se obtuvo el producto en forma de 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); ^{13}C RMN (CDCl_3) 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 $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{S}$: C, 51,64; H, 7,33; N, 9,26. Encontrado: C, 51,41; H, 7,11; N, 9,10.

Ejemplo 3

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

- 5 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 en forma de un sólido amarillo claro (100 mg, rendimiento 70%): p.f., 130,0-134,0°C; ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,45 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_3), 2,96 (s, 3H, CH_3), 3,70 (dd, J = 4,5, 14,7 Hz, 1H, CHH), 3,86 (s, 3H, CH_3), 4,07 (q, J = 6,9 Hz, 2H, CH_2), 4,25 (d, J = 16,5 Hz, 1H, CHH), 4,31 (dd, J = 10,3, 14,5 Hz, 1H, CHH), 4,46 (d, J = 16 Hz, 1H, CHH), 5,71 (dd, J = 4,5, 10,3 Hz, 1H, NCH), 6,84-7,01 (m, 3H, Ar), 7,38-7,56 (m, 3H, Ar), 7,85 (d, J = 6,9 Hz, 1H, Ar); ^{13}C RMN (CDCl_3) 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, 148,88, 149,62, 169,09; Análisis calculado para: $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{S}$; C 61,68; H, 5,95; N, 3,60. Encontrado: C, 61,68; H, 6,06; N, 3,62.

15 Ejemplo 4

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

- 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 en forma de un sólido (142 mg, rendimiento 69%): p.f., 165,0-167,0°C; ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,45 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_3), 2,86 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3,58 (dd, J = 4,7, 14,4 Hz, 1H, CHH), 3,86 (s, 3H, CH_3), 4,08 (q, J = 7 Hz, 2H, CH_2), 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); ^{13}C RMN (CDCl_3) 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 $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_3\text{S}$: C, 60,27; H, 6,26; N, 6,69. Encontrado: C, 60,04; H, 6,10; N, 6,62.

Ejemplo 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 hidrogenocarbonato 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 en forma de un sólido (206 mg, rendimiento 70%): p.f., 151,0-152,0°C; ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,46 (t, J = 6,9 Hz, 3H, CH_3), 2,84 (s, 3H, CH_3), 3,78 (dd, J = 4,8, 14,4 Hz, 1H, CHH), 3,84 (s, 3H, CH_3), 4,10 (q, J = 7 Hz, 2H, CH_2), 4,54 (dd, J = 10,1, 14,4 Hz, 1H, CHH), 5,90 (dd, J = 4,8, 10,1 Hz, 1H, NCH), 6,83 (d, J = 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,11-7,15 (m, 2H, Ar), 7,67-7,73 (m, 2H, Ar), 7,80-7,84 (m, 2H, Ar); ^{13}C RMN (CDCl_3) 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 $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_6\text{S}$: C, 59,54; H, 5,25; N, 3,47. Encontrado: C, 59,66; H, 5,28; N, 3,29.

Ejemplo 6

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

- Una mezcla agitada de 1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletilamina (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-nitro-isoindolina-1,3-diona en forma de un sólido (1,42 g, rendimiento 87%): p.f., 255,0-256,0°C; ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,47 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_3), 2,91 (s, 3H, CH_3), 3,71 (dd, J = 4,2, 14,3 Hz, 1H, CHH), 3,85 (2, 3H, CH_3), 4,10 (q, J = 7 Hz, 2H, CH_2), 4,59 (dd, J = 11,1, 14,1 Hz, 1H, CHH), 5,94 (dd, J = 4,1, 10,9 Hz, 1H, NCH), 6,82-6,86 (m, 2H, Ar), 7,09-7,14 (m, 2H, Ar), 8,01-8,04 (m, 1H, Ar), 8,56-8,65 (m, 1H, Ar); ^{13}C RMN (CDCl_3) 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 $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NO}_8\text{S}$: C, 53,57; H, 4,50; N, 6,23. Encontrado: C, 53,59; H, 4,58; N, 5,88.

Ejemplo 7

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

Una mezcla de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-5-nitro-isoindolina-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-aminoisoindolina-1,3-diona en forma de un sólido amarillo (500 mg, rendimiento 90%): p.f., 224,5-227,0°C; ^1H RMN (DMSO- d_6): 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); ^{13}C RMN (DMSO- d_6) 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, 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 8

2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-nitroisoindolina-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-nitroisoindolina-1,3-diona en forma de 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, CH₂), 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); ^{13}C 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, 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.

Ejemplo 9

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

Una mezcla de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-nitroisoindolina-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-aminoisoindolina-1,3-diona en forma de un sólido amarillo (550 mg, rendimiento 83%): p.f., 135,0-137,5°C; ^1H RMN (DMSO- d_6): 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, CH₂), 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); ^{13}C RMN (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: C, 57,11; H, 5,23; N, 6,43.

Ejemplo 10

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

La 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-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); ^{13}C 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.*

Ejemplo 11

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

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

Ejemplo 12

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

La 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetamidoisindolina-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); ¹³C RMN (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.

Ejemplo 13

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

La 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-5-acetamidoisindolina-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.

Ejemplo 14

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

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

Ejemplo 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-dimetilaminofáltico (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, 1H, 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.

Ejemplo 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.

Ejemplo 17

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

- 10 La 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-metoxisoindolina-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-metoxifáltico (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.

Ejemplo 18

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

Constituyentes (para 1000 comprimidos)

2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]isoindolin-1-ona	50,0 g
lactosa	50,7 g
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.

Los ingredientes sólidos se hacen pasar en primer lugar por un tamiz de anchura de malla 0,6 mm. A continuación se mezclan el ingrediente activo, la lactosa, el 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, que son cóncavos por ambas caras.

Ejemplo 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:

Constituyentes (para 1000 comprimidos)

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

Todos los ingredientes sólidos se hacen pasar en primer lugar por un tamiz de anchura de malla 0,6 mm. A continuación se mezclan el ingrediente 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.

5 Ejemplo 20

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

Composición (para 1000 comprimidos)

2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil] isoindolina-1,3-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 de gelatina al 5%	c.s.

- 10 Todos los ingredientes sólidos se hacen pasar en primer lugar por un tamiz de anchura de malla 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 cuidadosamente la 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]isoindolina-1,3-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 de un diámetro de aproximadamente 10 mm, que son cóncavos en ambas caras y tienen una ranura para rotura en la cara superior.
- 15

Ejemplo 21

Pueden prepararse comprimidos, que contengan 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.

- 20 Los ingredientes sólidos se hacen pasar en primer lugar por un tamiz de anchura de malla 0,6 mm. A continuación se mezclan exhaustivamente el ingrediente 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 hace pasar por un tamiz de anchura de malla 1,2 mm y se transforma en comprimidos de aproximadamente 10 mm de diámetro, que son cóncavos por ambas caras y tienen una muesca para rotura en la cara superior.
- 25

Ejemplo 22

- 30 Pueden prepararse cápsulas de gelatina rellenas en seco, que contengan cada una 100 mg de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-aminoisoindolina-1,3-diona, de la siguiente manera:

Composición (para 1000 cápsulas)

2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-aminoisindolina-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 de anchura de malla 0,2 mm y los dos componentes se mezclan exhaustivamente durante 10 minutos. A continuación se añade la celulosa microcristalina por un tamiz de anchura de malla 0,9 mm y el conjunto se mezcla de nuevo exhaustivamente durante 10 minutos. Por último, se añade el estearato de magnesio por un tamiz de anchura de malla 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 rellenas en seco tamaño 0 (alargadas).

Ejemplo 23

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

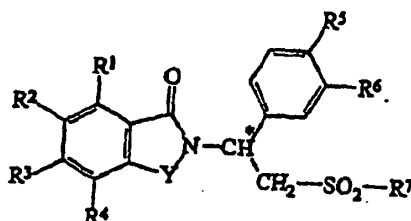
hidrocloruro de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-aminoisindolina-1,3-diona	5,0 g
cloruro de sodio	22,5 g
tampón de fosfato a pH 7,4	300,0 g
agua desmineralizada	hasta 2500,0 mL

- 10 Se disuelve hidrocloruro de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-aminoisindolina-1,3-diona 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 ingrediente activo).

Objetos preferidos

- 15 1. Un isómero óptico, o una mezcla racémica de isómeros ópticos, de una sulfona seleccionada del grupo que consiste en:

(a) un compuesto de la fórmula:



en la cual

- 20 el átomo de carbono señalado con * constituye un centro de quiralidad;

Y es C=O, CH₂, CO₂ o CH₂C=O;

cada uno de R¹, R², R³ y R⁴, independientemente de los otros, es hidrógeno, halo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, nitro, ciano, hidroxilo o -NR⁸R⁹; o dos cualesquiera de R¹, R², R³ y R⁴ en átomos de carbono adyacentes, junto con el anillo de fenileno representado, son naftilideno;

- 25 cada uno de R⁵ y R⁶, independientemente del otro, es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, ciano o cicloalcoxi de hasta 18 átomos de carbono;

R⁷ es hidroxilo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, fenilo, bencilo o NR⁸R⁹;

cada uno de R⁸ y R⁹, tomado independientemente del otro, es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, fenilo o bencilo, o uno de R⁸ y R⁹ es hidrógeno y el otro es -COR¹⁰ o -SO₂R¹⁰ o -NHCOR¹⁰, R⁸ y R⁹, tomados juntos, son tetrametileno, pentametileno, hexametileno o -CH₂CH₂X¹CH₂CH₂-, en la que X¹ es -O-, -S- o -NH-; y

30

cada uno de R^8 y R^9 , tomado independientemente del otro, es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, fenilo o bencilo, o uno de R^8 y R^9 es hidrógeno y el otro es $-\text{COR}^{10}$ o $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$ o $-\text{NHCOR}^{10}$, R^8 y R^9 , tomados juntos, son tetrametileno, pentametileno, hexametileno o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{X}^2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, en la que X^2 es $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ o $-\text{NH}-$.

R^{10} es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o fenilo; y

5 R^{10} es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o fenilo; y

(b) las sales de adición de ácido de dichos compuestos que contienen un átomo de nitrógeno susceptible de protonación.

2. Un isómero óptico de una sulfona de acuerdo con el objeto 1, que es sustancial y quiralmente puro.

10 3. Un isómero óptico de una sulfona de acuerdo con el objeto 2, que está en una forma que tiene una pureza óptica de $> 95\%$.

4. Una sulfona de acuerdo con el objeto 1, 2 o 3, en la que en dicho compuesto, Y es $\text{C}=\text{O}$.

5. Una sulfona de acuerdo con el objeto 1, 2 o 3, en la que en dicho compuesto, Y es CH_2 .

15 6. Una sulfona de acuerdo con el objeto 1, 2 o 3, en la que en dicho compuesto, cada uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 , independientemente de los otros, es hidrógeno, halo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, nitro, ciano, hidroxilo o $-\text{NR}^8\text{R}^9$ en el que cada uno de R^8 y R^9 , tomado independientemente del otro, es hidrógeno o metilo, o uno de R^8 y R^9 es hidrógeno y el otro es $-\text{COCH}_3$.

7. Una sulfona de acuerdo con el objeto 1, 2 o 3, en la que en dicho compuesto, uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 es $-\text{NH}_2$ y el resto de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 es $-\text{NH}_2$ y el resto de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 es hidrógeno.

20 8. Una sulfona de acuerdo con el objeto 1, 2 o 3, en la que en dicho compuesto, uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 es $-\text{NHCOCH}_3$ y el resto de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 es hidrógeno.

9. Una sulfona de acuerdo con el objeto 1, 2 o 3, en la que en dicho compuesto, uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 es metilo y el resto de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 es hidrógeno.

10. Una sulfona de acuerdo con el objeto 1, 2 o 3, en la que en dicho compuesto, uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 es flúor y el resto de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 es hidrógeno.

25 11. Una sulfona de acuerdo con el objeto 1, 2 o 3, en la que en dicho compuesto, cada uno de R^5 y R^6 , independientemente del otro, es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, metoxi, etoxi, propoxi, ciclopentoxi o ciclohexoxi.

12. Una sulfona de acuerdo con el objeto 1, 2 o 3, en la que en dicho compuesto, R^5 es metoxi y R^6 es etoxi.

13. Una sulfona de acuerdo con el objeto 1, 2 o 3, en la que en dicho compuesto, R^7 es hidroxilo, metilo, etilo, fenilo, bencilo o NR^8R^9 en el que cada uno de R^8 y R^9 , tomado independientemente del otro, es hidrógeno o metilo.

30 14. Una sulfona de acuerdo con el objeto 1, 2 o 3, en la que en dicho compuesto, R^7 es metilo, etilo, fenilo, bencilo o NR^8R^9 en el que cada uno de R^8 y R^9 , tomado independientemente del otro, es hidrógeno o metilo.

15. Una sulfona de acuerdo con el objeto 1, 2 o 3, en la que en dicho compuesto, R^7 es metilo.

16. Una sulfona de acuerdo con el objeto 1, 2 o 3, en la que en dicho compuesto, R^7 es NR^8R^9 en el que cada uno de R^8 y R^9 , tomado independientemente del otro, es hidrógeno o metilo.

35 17. Una sulfona de acuerdo con el objeto 1, 2 o 3, que es 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metil-sulfoniletil]isoindolin-1-ona, 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(N,N-dimetil-aminosulfoniletil)isoindolin-1-ona, 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metil-sulfoniletil]isoindolina-1,3-diona, 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metil-sulfoniletil]-5-nitroisoindolina-1,3-diona, 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-nitroisoindolina-1,3-diona, 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-aminoisoindolina-1,3-diona, 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-5-metilisoindolina-1,3-diona, 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-5-acetamidoisoindolina-1,3-diona, 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-dimetilaminoisoindolina-1,3-diona, 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-5-dimetilaminoisoindolina-1,3-diona, 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]benzo[e]isoindolina-1,3-diona o 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-metoxisoindolina-1,3-diona.

45 18. Una sulfona de acuerdo con el objeto 1, 2 o 3 para su uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria, infecciosa, inmunológica o maligna.

19. Una sulfona de acuerdo con el objeto 1, 2 o 3 para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que comprende: choque septicémico, septicemia, choque endotóxico, choque hemodinámico y síndrome septicémico, lesión posterior a una reperfusión isquémica, malaria, infección micobacteriana, meningitis, psoriasis, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad fibrótica, caquexia, rechazo de injertos, cáncer, enfermedades

autoinmunitarias, infecciones oportunistas en el SIDA, artritis reumatoide, espondiloartritis anquilosante, artrosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, ENL en la lepra, lesiones por radiación o lesión alveolar hiperóxica.

5 20. El uso de una sulfona de acuerdo con el objeto 1, 2 o 3 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria, infecciosa o inmunológica.

10 21. Un uso de acuerdo con el objeto 20, en el que la enfermedad se selecciona del grupo que comprende: choque septicémico, septicemia, choque endotóxico, choque hemodinámico y síndrome septicémico, lesión posterior a una reperfusión isquémica, malaria, infección micobacteriana, meningitis, psoriasis, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad fibrósica, caquexia, rechazo de injertos, cáncer, enfermedades autoinmunitarias, infecciones oportunistas en el SIDA, artritis reumatoide, espondiloartritis anquilosante, artrosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, ENL en la lepra, lesiones por radiación o lesión alveolar hiperóxica.

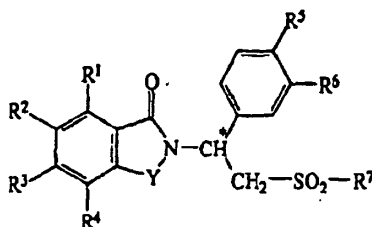
15 22. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad de una sulfona de acuerdo con el objeto 1, 2 o 3, suficiente por administración en un régimen de dosis unitarias o múltiples para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria, infecciosa, inmunológica o maligna.

20 23. Una composición de acuerdo con el objeto 22, en el que la enfermedad se selecciona del grupo que comprende: choque septicémico, septicemia, choque endotóxico, choque hemodinámico y síndrome septicémico, lesión posterior a una reperfusión isquémica, malaria, infección micobacteriana, meningitis, psoriasis, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad fibrósica, caquexia, rechazo de injertos, cáncer, enfermedades autoinmunitarias, infecciones oportunistas en el SIDA, artritis reumatoide, espondiloartritis anquilosante, artrosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, ENL en la lepra, lesiones por radiación y lesión alveolar hiperóxica.

REIVINDICACIONES

1. Un isómero óptico, o una mezcla racémica de isómeros ópticos, de una sulfona seleccionada del grupo que consiste en:

(a) un compuesto de la fórmula:



I

en la cual

el átomo de carbono señalado con * constituye un centro de quiralidad;

Y es C=O, CH₂, CO₂ o CH₂C=O;

cada uno de R¹, R², R³ y R⁴, independientemente de los otros, es hidrógeno, halo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, nitro, ciano, hidroxí o -NR⁸R⁹, o dos cualesquiera de R¹, R², R³ y R⁴ en átomos de carbono adyacentes, junto con el anillo de fenileno representado, son naftilideno;

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

R⁷ es hidroxí, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, fenilo, bencilo o NR⁸R⁹;

cada uno de R⁸ y R⁹, tomado independientemente del otro, es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, fenilo o bencilo, o uno de R⁸ y R⁹ es hidrógeno y el otro es -COR¹⁰ o -SO₂R¹⁰ o -NHCOR¹⁰, o R⁸ y R⁹, tomados juntos, son tetrametileno, pentametileno, hexametileno o -H₂CH₂X¹₂CH₂CH₂-, en la que X¹ es -O-, -S- o -NH-; y

cada uno de R⁸ y R⁹, tomado independientemente del otro, es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, fenilo o bencilo, o uno de R⁸ y R⁹ es hidrógeno y el otro es -COR^{10'} o -SO₂R^{10'} o -NHCOR^{10'}, o R⁸ y R⁹, tomados juntos, son tetrametileno, pentametileno, hexametileno o -CH₂CH₂X²CH₂CH₂-, en la que X² es -O-, -S- o -NH-.

R¹⁰ es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o fenilo; y

R^{10'} es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o fenilo; y

(b) las sales de adición de ácido de dichos compuestos que contienen un átomo de nitrógeno susceptible de protonación.

2. Una sulfona de acuerdo con la reivindicación 1, en la que en dicho compuesto, Y es C=O.

3. Una sulfona de acuerdo con la reivindicación 1, en la que en dicho compuesto, Y es CH₂.

4. Una sulfona de acuerdo con la reivindicación 1, en la que en dicho compuesto, cada uno de R¹, R², R³ y R⁴, independientemente de los otros, es hidrógeno, halo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, nitro, ciano, hidroxí o -NR⁸R⁹ en el que cada uno de R⁸ y R⁹, tomado independientemente del otro, es hidrógeno o metilo, o uno de R⁸ y R⁹ es hidrógeno y el otro es -COCH₃.

5. Una sulfona de acuerdo con la reivindicación 1, en la que en dicho compuesto, uno de R¹, R², R³ y R⁴ es -NH₂ y el resto de R¹, R², R³ y R⁴ es -NH₂ y el resto de R¹, R², R³ y R⁴ es hidrógeno; o

en la que en dicho compuesto, uno de R¹, R², R³ y R⁴ es -NHCOCH₃ y el resto de R¹, R², R³ y R⁴ es hidrógeno; o

en la que en dicho compuesto, uno de R¹, R², R³ y R⁴ es metilo y el resto de R¹, R², R³ y R⁴ es hidrógeno; o

en la que en dicho compuesto, uno de R¹, R², R³ y R⁴ es flúor y el resto de R¹, R², R³ y R⁴ es hidrógeno.

6. Una sulfona de acuerdo con la reivindicación 1, en la que en dicho compuesto, cada uno de R⁵ y R⁶, independientemente del otro, es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, metoxi, etoxi, propoxi, ciclopentoxi o ciclhexoxi; o

en la que en dicho compuesto, R⁵ es metoxi y R⁶ es etoxi.

7. Una sulfona de acuerdo con la reivindicación 1, en la que en dicho compuesto, R⁷ es hidroxilo, metilo, etilo, fenilo, bencilo o NR⁸R⁹, en el que cada uno de R⁸ y R⁹, tomado independientemente del otro, es hidrógeno o metilo; o

5 en la que en dicho compuesto, R⁷ es metilo, etilo, fenilo, bencilo o NR⁸R⁹, en el que cada uno de R⁸ y R⁹, tomado independientemente del otro, es hidrógeno o metilo; o

en la que en dicho compuesto, R⁷ es metilo; o

en la que en dicho compuesto, R⁷ es NR⁸R⁹, en el que cada uno de R⁸ y R⁹, tomado independientemente del otro, es hidrógeno o metilo.

10 8. Una sulfona de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3, que es 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metil-sulfoniletil]isoindolin-1-ona, 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(N,N-dimetil-aminosulfonil)etil]isoindolin-1-ona, 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metil-sulfoniletil]isoindolina-1,3-diona, 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metil-sulfoniletil]-5-nitroisoindolina-1,3-diona, 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-nitroisoindolina-1,3-diona, 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-aminoisoindolina-1,3-diona, 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-5-metilisindolina-1,3-diona, 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-5-acetamidoisoindolina-1,3-diona, 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-dimetilaminoisoindolina-1,3-diona, 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-5-dimetilaminoisoindolina-1,3-diona, 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]benzo[e]isoindolina-1,3-diona o 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-metoxisoindolina-1,3-diona.

20 9. Una sulfona de acuerdo con la reivindicación 1, que es 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetamido-isoindolina-1,3-diona o uno de sus isómeros ópticos.

10. Una sulfona de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria, infecciosa, inmunológica o maligna.

25 11. Una sulfona de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para uso en el tratamiento de choque septicémico, septicemia, choque endotóxico, choque hemodinámico y síndrome septicémico, lesión posterior a una reperfusión isquémica, malaria, infección micobacteriana, meningitis, psoriasis, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad fibrótica, caquexia, rechazo de injertos, cáncer, enfermedad autoinmunitaria, infecciones oportunistas en el SIDA, artritis reumatoide, espondiloartritis anquilosante, artrosis, otros estados artríticos, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, ENL en la lepra, lesiones por radiación o lesión alveolar hiperóxica.

30 12. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad de una sulfona de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en combinación con un vehículo diluyente o excipiente.