

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 436 606**

51 Int. Cl.:

A61K 6/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2004** **E 04720448 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2013** **EP 1605896**

54 Título: **Compuestos de 7-amido-isoindolilo y sus usos farmacéuticos**

30 Prioridad:

12.03.2003 US 454155 P

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

03.01.2014

73 Titular/es:

**CELGENE CORPORATION (100.0%)
86 MORRIS AVENUE
SUMMIT, NJ 07901, US**

72 Inventor/es:

**MAN, HON-WAH;
MULLER, GEORGE W. y
ZHANG, WEIHONG**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 436 606 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

Compuestos de 7-amido-isoindolilo y sus usos farmacéuticos

La invención comprende compuestos de isoindolilo 7-amido-sustituidos novedosos, composiciones farmacéuticas de estos compuestos, y estos compuestos y composiciones para uso en métodos para el tratamiento, la prevención y el manejo de enfermedades mediadas por inhibición de PDE4, asociadas con niveles anormales de TNF- α y/o mediadas por inhibición de MMP en mamíferos.

TNF- α

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) es una citoquina que es liberada principalmente mediante la inflamación y los fagocitos mononucleares en respuesta a inmunoestimuladores. El TNF- α es capaz de potenciar la mayoría de los procesos celulares, tales como diferenciación, reclutamiento, proliferación y degradación proteolítica. A niveles bajo, el TNF- α brinda protección contra agentes infecciosos, tumores, y daño al tejido. No obstante, el TNF- α también participa en muchas enfermedades. Cuando se administra a mamíferos tales como humanos, el TNF- α causa o agrava la inflamación, la fiebre, los efectos cardiovasculares, la hemorragia, la coagulación, y las respuestas de fase aguda similares a las observadas durante las infecciones agudas y los estados traumáticos. La producción de TNF- α potenciada o no regulada ha sido relacionada con un número de enfermedades y condiciones médicas, por ejemplo, cánceres, tales como tumores sólidos y tumores diseminados en la sangre; enfermedad cardíaca, tal como insuficiencia cardíaca congestiva; y enfermedades virales, genéticas, inflamatorias, alérgicas y autoinmunes.

El cáncer es una enfermedad particularmente devastadora, y los incrementos en los niveles de TNF- α en sangre están asociados con el riesgo de la diseminación del cáncer. Normalmente, en sujetos sanos, las células cancerosas no logran sobrevivir en el sistema circulatorio; una de las razones es que el revestimiento de los vasos sanguíneos actúa como barrera a la extravasación tumor-célula. No obstante, se ha demostrado que los niveles incrementados de citoquinas aumentan sustancialmente la adhesión de las células cancerosas al endotelio *in vitro*. Una explicación es que las citoquinas, tales como TNF- α , estimulan la biosíntesis y la expresión de un receptor de superficie celular llamado ELAM-1 (molécula de adhesión de leucocitos al endotelio). ELAM-1 es un miembro de la familia de receptores de adhesión celular dependientes de calcio, conocidos como LEC-CAMs, que incluye LECAM-1 y GMP-140. Durante una respuesta inflamatoria, ELAM-1 sobre las células endoteliales funciona como un "receptor de alojamiento" para leucocitos. Se demostró que ELAM-1 en las células endoteliales media la adhesión incrementada de las células cancerosas en el colon al endotelio tratado con citoquinas (Rice *et al.*, 1989, Science 246:1303-1306).

Las enfermedades inflamatorias tales como artritis, afecciones artríticas relacionadas (*por ejemplo*, osteoartritis y artritis reumatoide), enfermedad intestinal inflamatoria, sepsis, psoriasis, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas y enfermedades pulmonares inflamatorias crónicas también son dolencias prevalentes y problemáticas. El TNF- α juega un papel central en la respuesta inflamatoria y la administración de sus respuestas agudas y crónicas que bloquean antagonistas en modelos animales de enfermedad inflamatoria.

La producción de TNF- α potenciada o no regulada ha sido asociada con las enfermedades virales, genéticas, alérgicas y autoinmunes. Los ejemplos de dichas enfermedades incluyen, mas no se limitan a: HIV; hepatitis; síndrome de dificultad respiratoria en adultos; enfermedades de reabsorción ósea; enfermedades pulmonares obstructivas crónicas; enfermedades pulmonares crónicas; dermatitis; fibrosis cística; choque séptico; sepsis; choque endotóxico; choque hemodinámico; síndrome de sepsis; lesión de reperfusión posisquémica; meningitis; psoriasis; enfermedad fibrótica; caquexia; enfermedad injerto contra huésped (GVHD, por sus siglas en inglés *Graft Versus Host Disease*); rechazo de injerto; enfermedad auto-inmune; espondilitis reumatoide; afecciones artríticas, tales como artritis reumatoide, espondilitis reumatoide y osteoartritis; osteoporosis; enfermedad intestinal inflamatoria; enfermedad de Crohn; colitis ulcerativa; esclerosis múltiple; lupus eritematoso sistémico; ENL en lepra; daño por radiación; asma; y lesión alveolar hiperóxica. Tracey *et al.*, 1987, *Nature* 330:662-664 y Hinshaw *et al.*, 1990, *Circ. Shock* 30:279-292 (choque endotóxico); Dezube *et al.*, 1990, *Lancet*, 335:662 (caquexia); Millar *et al.*, 1989, *Lancet* 2:712-714 y Ferrai-Baliviera *et al.*, 1989, *Arch. Surg.* 124:1400-1405 (síndrome de dificultad respiratoria en adultos); Bertolini *et al.*, 1986, *Nature* 319:516-518, Johnson *et al.*, 1989, *Endocrinology* 124:1424-1427, Holler *et al.*, 1990, *Blood* 75:1011-1016, y Graue *et al.*, 1989, *N. Engl. J. Med.* 320:1586-1591 (enfermedades de reabsorción ósea); Pignet *et al.*, 1990, *Nature*, 344:245-247, Bissonnette *et al.*, 1989, *Inflammation* 13:329-339 y Baughman *et al.*, 1990, *J. Lab. Clin. Med.* 115:36-42 (enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas); Elliot *et al.*, 1995, *Int. J. Pharmac.* 17:141-145 (artritis reumatoide); von Dullemen *et al.*, 1995, *Gastroenterology* 109:129-135 (enfermedad de Crohn); Duh *et al.*, 1989, *Proc. Nat. Acad. Sci.* 86:5974-5978, Poll *et al.*, 1990, *Proc. Nat. Acad. Sci.* 87:782-785, Monto *et al.*, 1990, *Blood* 79:2670, Clouse *et al.*, 1989, *J. Immunol.* 142, 431-438, Poll *et al.*, 1992, *SIDA Res. Hum. Retrovirus*, 191-197, Poli *et al.*, 1990, *Proc. Nat. Acad. Sci.* 87:782-784, Folks *et al.*, 1989, *Proc. Nat. Acad. Sci.* 86:2365-2368 (HIV e infecciones oportunistas generadas por HIV).

PDE4

El monofosfato de adenosina 3',5'-cíclico (cAMP) también juega un rol fundamental en muchas enfermedades y afecciones, tales como, mas sin limitarse a, asma e inflamación (Lowe y Cheng, *Drugs of the Future*, 17(9), 799-807, 1992). Se ha demostrado que el aumento de cAMP en los leucocitos inflamatorios inhibe su activación y la posterior liberación de mediadores inflamatorios, inclusive TNF- α y el factor nuclear κ B (NF- κ B). Los niveles incrementados de

cAMP también generan la relajación de los músculos suaves de las vías respiratorias.

Se cree que el mecanismo celular primario para la inactivación de cAMP es la alteración de cAMP por parte de una familia de isoenzimas conocidas como “fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos” (PDE, por sus siglas en inglés *Cyclic Nucleotide Phosphodiesterases*) (Beavo y Reitsnyder, *Trends in Pharm.*, 11, 150-155, 1990). Existen doce miembros conocidos de la familia de PDEs. Se reconoce que la inhibición de PDE de tipo IV (PDE4) es particularmente efectiva tanto en la inhibición de la liberación de mediadores inflamatorios como en la relajación de los músculos suaves de las vías respiratorias (Verghese, *et al.*, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 272(3), 1313-1320, 1995). Por lo tanto, los compuestos que inhiben específicamente PDE4 pueden inhibir la inflamación y contribuir con la relajación de los músculos suaves de las vías respiratorias con un mínimo de efectos colaterales indeseados, tales como efectos cardiovasculares o anti-plaquetarios.

La familia de PDE4 que es específica para cAMP es actualmente la más grande, y está compuesta por al menos 4 isozimas (a-d), y múltiples variantes de empalme (Houslay, M.D. *et al.* en *Advances in Pharmacology* 44, eds. J. August *et al.*, p. 225, 1998). Pueden existir más de 20 isoformas de PDE4 expresadas en un patrón específico celular regulado por un número de diferentes promotores. Los casos de las enfermedades para los cuales se han buscado los inhibidores de PDE4 selectivos incluyen los siguientes: asma, dermatitis atópica, depresión, lesión por reperfusión, choque séptico, choque tóxico, choque endotóxico, síndrome de dificultad respiratoria en adultos, diabetes autoinmune, diabetes insipidus, demencia multiinfarto, SIDA, cáncer, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, isquemia cerebral, psoriasis, rechazo de aloinjerto, reestenosis, colitis ulcerativa, caquexia, malaria cerebral, rinoconjuntivitis alérgica, osteoartritis, artritis reumatoide, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC, *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*), bronquitis crónica, granuloma eosinofílico, y encefalomiелitis autoinmune (Houslay *et al.*, 1998). El PDE4 está presente en el cerebro y las células inflamatorias mayores, y se ha encontrado en niveles anormalmente elevados en un número de enfermedades que incluyen dermatitis atópica o eczema, asma, y fiebre de heno, entre otros (referencia a la circular de OHSU y *J. of Allergy and Clinical Immunology*, 70: 452-457, 1982 por Grewe *et al.*). En los individuos que padecen de enfermedades atópicas, la actividad de PDE-4 elevada se encuentra en sus leucocitos mononucleares de la sangre periférica, células T, mastocitos, neutrófilos y basófilos. Esta actividad incrementada de PDE reduce los niveles de cAMP y genera una alteración del control de cAMP en estas células. Esto genera respuestas inmunes incrementadas en la sangre y en los tejidos de los que están afectados.

Algunos de los inhibidores de PDE 4 supuestamente tienen un amplio espectro de actividad antiinflamatoria, con una actividad impresionante en los modelos de asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y otros trastornos alérgicos, tales como dermatitis atópica y fiebre de heno. Los inhibidores de PDE 4 que han sido utilizados incluyen teofilina, rolipram, denbufilina, ARIFLO, ROFLUMILAST, CDP 840 (un tri-aril etano) y CP80633 (una pirimidona). Se ha demostrado que los inhibidores de PDE4 influyen las respuestas de eosinófilos, reducen la liberación de basófilos de la histamina, reducen IgE, PGE2, síntesis de IL10, y reducen la producción de IL-4 estimulada por anti-CD3. En forma similar, se ha demostrado que los inhibidores de PDE4 bloquean las funciones de los neutrófilos. Los neutrófilos juegan un papel fundamental en el asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y otros trastornos alérgicos. Se ha demostrado que los inhibidores de PDE4 inhiben la liberación de las moléculas de adhesión, las especies de oxígeno reactivas, interleuquina (IL)-8 y elastasa de neutrófilo, asociados con los neutrófilos que alteran la estructura del pulmón y, por ende, la función de las vías respiratorias. Los inhibidores de PDE4 influyen múltiples vías funcionales, actúan sobre múltiples vías inmunes e inflamatorias, e influyen la síntesis o la liberación de numerosos mediadores inmunes. J.M Hanifin y S.C. Chan, *Atopic Dermatitis-Therapeutic Implication for New Phosphodiesterase Inhibitors*, *Monocyte Dysregulation of T Cells in AACL News*, 111, 1995; J.M. Hanifin *et al.*, *Type 4 Phosphodiesterase Inhibitors Have Clinical and In Vitro Anti-inflammatory Effects in Atopic Dermatitis*, *Journal of Investigative Dermatology*, 1996, 107, págs. 51-56).

Algunos de los inhibidores de PDE-4 de primera generación son efectivos para inhibir la actividad de PDE4 y aliviar un número de problemas inflamatorios causados por la sobreexpresión de esta enzima. No obstante, su efectividad está limitada por los efectos colaterales, particularmente cuando se usan de manera sistemática, tales como náuseas y vómitos. Huang *et al.*, *Curr. Opin. In Chem. Biol.* 2001, 5:432-438. De hecho, todos los inhibidores de PDE-4 desarrollados hasta la fecha han sido compuestos de moléculas pequeñas con efectos colaterales para el sistema nervioso central y gastrointestinal, por ejemplo, dolor de cabeza, náuseas/emesis, y secreción gástrica.

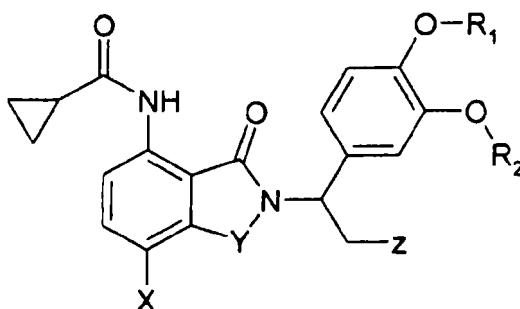
MMP

Las metaloproteinasas de la matriz (MMPs, por sus siglas en inglés *Matrix Metalloproteinases*) son una familia de proteasas (enzimas) implicadas en la degradación y la remodelación de los tejidos conectivos. La degradación excesiva de la matriz extracelular por las MMPs está implicada en la patogénesis de muchas enfermedades, que incluyen artritis reumatoide, osteoartritis, cáncer, esclerosis múltiple, enfermedades de reabsorción ósea (tal como osteoporosis), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, reestenosis, hemorragia cerebral asociada con accidente cerebrovascular, enfermedad periodontal, angiogénesis aberrante, invasión tumoral y metástasis, ulceración corneal y gástrica, ulceración de la piel, enfermedad aneurismal, y en complicaciones de diabetes. La inhibición de MMP se reconoce, por ende, como un buen blanco para la intervención terapéutica de este tipo de enfermedades. Se han informado muchos compuestos que tienen actividades de inhibición de MMP (R. A. Nigel *et al.*, *Current Opinion on Therapeutic Patients*, Vol. 4, 7-16, (1994), R. P. Beckett *et al.*, *Drug Discovery Today*, Vol. 1,16-26, (1996)). No obstante, la mayoría son derivados peptídicos basados en la secuencia de aminoácidos del sitio de escisión enzimática en la molécula de

colágeno que constituye el sustrato de MMP. Existe la necesidad de obtener inhibidores de moléculas pequeñas de MMP.

La presente invención provee compuestos que son útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por la inhibición de PDE4, TNF- α y/o MMP, y otras diversas enfermedades o trastornos. La invención también provee composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y estos compuestos y composiciones para uso en los métodos para el tratamiento de una variedad de enfermedades.

Una forma de realización de la invención comprende los compuestos de la fórmula (I):



en la que:

10 Y es -C(O)- o -CH₂-;

X es H;

Z es (alquil C₀₋₄)-C(O)R³, (alquil C₀₋₄)-OH, (alquil C₁₋₄)-O-(alquilo C₁₋₄), (alquil C₀₋₄)-NH₂, (alquil C₀₋₄)-N(alquilo C₁₋₈)₂, (alquil C₀₋₄)-N(H)(OH) o (alquil C₀₋₄)-dicloropiridina;

R₁ y R₂ son independientemente alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₀ o (alquil C₁₋₄)-(cicloalquilo C₃₋₁₀);

15 R³ es NR⁴ R⁵, OH u O-(alquilo C₁₋₈);

R⁴ es H;

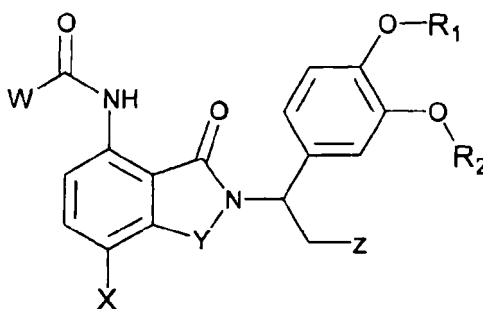
R⁵ es -OH u -O-C(O)R⁶;

R⁶ es alquilo C₁₋₈, amino-(alquilo C₁₋₈), (alquil C₁₋₈)-(cicloalquilo C₃₋₆), cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, bencilo o arilo;

y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

20 En una forma de realización, Z es (alquilo C₀₋₄)-C(O)R³, (alquil C₀₋₄)-OH, (alquil C₁₋₄)-O-(alquilo C₁₋₄), (alquil C₀₋₄)-NH₂, (alquil C₀₋₄)-N(alquilo C₁₋₈)₂ o (alquil C₀₋₄)-N(H)(OH).

Esta invención también comprende compuestos de la fórmula (II):



en la que:

25 Y es -C(O)- o -CH₂-;

X es fluoro, cloro o bromo;

Z es (alquil C₀₋₄)-SO₂(alquilo C₁₋₄), (alquil C₀₋₄)-CN, (alquil C₀₋₄)-C(O)R³, alquilo C₁₋₄, (alquil C₀₋₄)-OH, (alquil C₀₋₄)-O-(alquilo C₁₋₄), (alquil C₀₋₄)-SO(alquilo C₁₋₄), (alquil C₀₋₄)-NH₂, (alquil C₀₋₄)-N(alquilo C₁₋₈)₂, (alquil C₀₋₄)-N(H)(OH), (alquil C₀₋₄)-dicloropiridina o (alquil C₀₋₄)-NHSO₂(alquilo C₁₋₄);

W es cicloalquilo C₃₋₆, (alquil C₁₋₈)-(cicloalquilo C₃₋₆), (alquil C₀₋₈)-(cicloalquilo C₃₋₆)-

NR₇R₈, (alquil C₀₋₈)-NR₇R₈, (alquil C₀₋₄)-CHR₉-(alquil C₀₋₄)-NR₇R₈,

R₁ y R₂ son independientemente alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₀ o (alquil C₁₋₄)-(cicloalquilo C₃₋₁₀);

R³ es alquilo C₁₋₈, NR⁴ R⁵, OH u O-(alquilo C₁₋₈);

5 R⁴ y R⁵ son independientemente H, alquilo C₁₋₈, (alquil C₀₋₈)-(cicloalquilo C₃₋₆), OH u OC(O)R⁶;

R⁶ es alquilo C₁₋₈, (alquil C₀₋₈)-(cicloalquilo C₃₋₆), amino-(alquilo C₁₋₈), fenilo, bencilo o arilo;

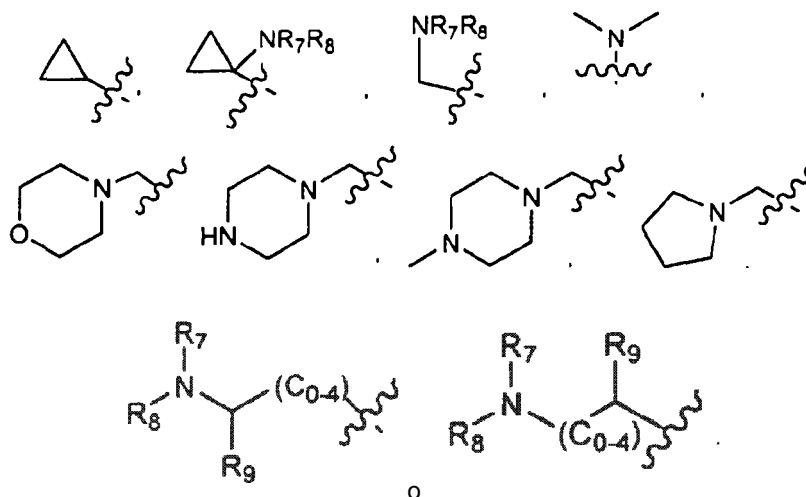
R₇ y R₈ son cada uno independientemente H, alquilo C₁₋₈, (alquil C₀₋₈)-(cicloalquilo C₃₋₆), fenilo, bencilo, arilo, o pueden ser tomados junto con el átomo que los une para formar un anillo heteroarilo o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros;

R₉ es alquilo C₁₋₄, (alquil C₀₋₄)-arilo, (alquil C₀₋₄)-(cicloalquilo C₃₋₆), (alquil C₀₋₄)-heterociclo;

10 y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

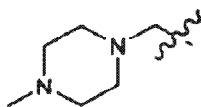
En otra forma de realización, Z es (alquil C₀₋₄)-SO₂(alquilo C₁₋₄), (alquil C₀₋₄)-CN, (alquilo C₀₋₄)-C(O)R³, (alquil C₀₋₄)-OH, (alquil C₀₋₄)-O-(alquilo C₁₋₄), (alquil C₀₋₄)-SO(alquilo C₁₋₄), (alquil C₀₋₄)-NH₂, (alquil C₀₋₄)-N(alquilo C₁₋₈)₂, (alquil C₀₋₄)-N(H)(OH) o (alquil C₀₋₄)-NHSO₂(alquilo C₁₋₄).

En otra forma de realización, W es:



15

En otra forma de realización, W no es:



20

En otra forma de realización, la invención comprende un compuesto de la invención para usar en un método de modulación (por ejemplo, inhibición) de la producción o disminución de los niveles de PDE4 en un mamífero.

Otra forma de realización de la invención comprende un compuesto de la invención para usar en un método de modulación de la producción de, o disminución de, los niveles de TNF-α en un mamífero.

En otra forma de realización, la invención comprende un compuesto de la invención para usar en un método de modulación de la producción de, o inhibición o disminución de, los niveles de MMP en un mamífero.

25

Otras formas de realización de la invención comprenden métodos de tratamiento, prevención y control de diversas enfermedades o diversos trastornos, tales como, pero no limitados a: trastornos del sistema nervioso central (SNC); síndrome mielodisplásico (MDS) y síndromes relacionados; síndrome del dolor regional complejo (CRPS) y síndromes relacionados; cáncer y enfermedades relacionadas; degeneración macular (MD) y síndromes relacionados; enfermedades mieloproliferativas (MPD) y síndromes relacionados; y enfermedades y trastornos relacionados con amianto.

30

Composiciones farmacéuticas, modos de administración, formulaciones y usos de los compuestos arriba indicados solos o en combinación, se describen con mayores detalles más abajo.

Abreviaturas y definiciones

Las abreviaturas usadas en la presente son convencionales, a menos que se definan de otra manera.

Los términos “tratar”, “tratando” y “tratamiento”, como se usan en la presente, comprenden una acción que ocurre mientras un paciente padece la enfermedad o trastorno especificado, la que reduce la severidad de la enfermedad o el trastornos.

Como se usa en la presente, y a menos que se especifique de otra manera, los términos “previene”, “prevenir” y “prevención” comprenden una acción que ocurre antes de que una paciente comience a padecer la enfermedad o trastorno especificado, la que inhibe o reduce la severidad de la enfermedad o trastorno.

Como se usa en la presente, y a menos que se indique de otra manera, los términos “controla”, “controlar” y “control” comprenden la prevención de la recurrencia de la enfermedad o trastorno especificado en un paciente que ya ha padecido la enfermedad o trastorno y/o la prolongación del tiempo que un paciente, que ha padecido la enfermedad o trastorno, permanece en remisión. Los términos comprenden la modulación del umbral, el desarrollo y/o la duración de la enfermedad o trastorno, o el cambio de la manera en la que un paciente responde a la enfermedad o trastorno.

La expresión “cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere a la cantidad del compuesto administrado que es suficiente para prevenir el desarrollo de, o aliviar en alguna medida, uno o más de los síntomas de la condición o trastorno que se está tratando así como también, para aliviar o erradicar la causa de la enfermedad propiamente dicha.

Como se usa en la presente, la expresión “condición o trastorno que responde a PDE4” o “mediado por inhibición de PDE4” o “mediado por inhibición de PDE4” se refiere a una condición o trastorno que responde favorablemente a la modulación de la actividad de PDE4. Respuestas favorables a la modulación de PDE4 incluyen la mejora o la desaparición de la enfermedad y/o sus síntomas relacionados, la inhibición de la enfermedad, es decir, la detención o la reducción del desarrollo de la enfermedad, o sus síntomas clínicos y la regresión de la enfermedad o sus síntomas clínicos. Una condición o enfermedad que responde a PDE4 puede responder completamente o parcialmente a la modulación de PDE4. Una condición o trastorno que responde a PDE4 puede estar asociada con una actividad de PDE4 inadecuada, por ejemplo, menor que, o mayor que, lo normal. La actividad funcional de PDE4 inadecuada puede surgir como el resultado de la expresión de PDE4 en células que normalmente no expresan PDE4, expresión disminuida de PDE4 (que lleva a, por ejemplo, trastornos y enfermedades lipídicas o metabólicas) o la expresión aumentada de PDE4. Una condición o enfermedad que responde a PDE4 incluye una condición o enfermedad mediada por PDE4.

El término “alquilo” por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique de otra manera, un radical hidrocarburo cíclico o acíclico, de cadena recta o ramificada, o una combinación de estos, que puede ser completamente saturado, mono- o poliinsaturado y puede incluir radicales di- y multivalentes, que tienen el número de átomos de carbono designado (por ejemplo, C₀₋₁₀ significa uno a diez carbonos, o no presente, es decir, C₀ significa que la parte no existe). Ejemplos de radicales hidrocarburo saturados incluyen grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, ciclohexilo, (ciclohexil)metilo, ciclopropilmetilo, homólogos e isómeros de, por ejemplo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, y similares. Un grupo alquilo insaturado es uno que tiene uno o más enlaces dobles o enlaces triples. Ejemplos de grupos alquilo insaturados incluyen vinilo, 2-propenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo), etinilo, 1- y 3-propinilo, 3-butinilo, y los homólogos e isómeros superiores. El término “alquilo”, a menos que se indique de otra manera, también incluye aquellos derivados de alquilo definidos con mayores detalles más abajo como “heteroalquilo”, “cicloalquilo” y “alquileno”. El término “alquileno” por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente derivado de un alcano, como es ilustrado por -CH₂CH₂CH₂CH₂-. Típicamente, un grupo alquilo tendrá de 1 a 24 átomos de carbono, prefiriéndose en la presente invención esos grupos con 10 o menos átomos de carbono. Un “alquilo inferior” o “alquileno inferior” es un grupo alquilo o alquileno de cadena más corta, que tiene generalmente ocho o menos átomos de carbono.

El término “heteroalquilo”, por sí mismo o en combinación con otro término, significa, a menos que se indique de otra manera, un radical hidrocarburo cíclico o acíclico, de cadena recta o ramificada, estable, o sus combinaciones, que consiste en el número indicado de átomos de carbono y de uno a tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N, Si y S, y en donde los átomos de nitrógeno y azufre pueden ser opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede ser opcionalmente cuaternizado. El o los heteroátomos O, N y S pueden ser colocados en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo. El heteroátomo Si puede ser colocado en cualquier posición del grupo heteroalquilo, incluyendo la posición a la cual el grupo alquilo está unido al resto de la molécula. Ejemplos incluyen -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, -CH=CH-O-CH₃, -Si(CH₃)₃, -CH₂-CH=N-OCH₃, y -CH=CH-N(CH₃)-CH₃. Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, tales como, por ejemplo, -CH₂-NH-OCH₃ y -CH₂-O-Si(CH₃)₃. También están incluidos en el término “heteroalquilo” aquellos radicales descriptos con mayores detalles más abajo como “heteroalquileno” y “heterocicloalquilo”. El término “heteroalquileno” por sí mismo, o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente derivado de heteroalquilo, como se ilustra por -CH₂-CH₂-S-CH₂CH₂- y -CH₂-S-CH₂-CH₂-NH-CH₂-. Para los grupos heteroalquileno, los heteroátomos también pueden ocupar cualquiera o ambos de los terminales de la cadena. Para los grupos de unión de alquileno y heteroalquileno, no está indicada una orientación del grupo ligador.

- Los términos “cicloalquilo” y “heterocicloalquilo”, por sí mismos o en combinación con otros términos, representan, a menos que se indique de otra manera, versiones cíclicas de “alquilo” y “heteroalquilo”, respectivamente. Por lo tanto, los términos “cicloalquilo” y “heterocicloalquilo” están incluidos en los términos “alquilo” y “heteroalquilo”, respectivamente. Además, el término “cicloalquilo C₃₋₁₈” significa un cicloalquilo con 3 a 18 átomos de carbono. Adicionalmente, para heterocicloalquilo, un heteroátomo puede ocupar la posición en la cual el heterociclo está unido al resto de la molécula. Ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, cicloheptilo, y similares. Ejemplos de heterocicloalquilo incluyen 1-(1,2,5,6-tetrahidropiridilo), 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-morfolinilo, 3-morfolinilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo, y similares.
- Los términos “halo” o “halógeno” por sí mismos o como parte de otro sustituyente, significan, a menos que se indique de otra manera, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Adicionalmente, los términos tales como “haloalquilo” incluyen alquilo sustituido con átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes, en un número que oscila entre uno y (2m'+1), en donde m' es el número total de átomos de carbono en el grupo alquilo. Por ejemplo, el término “halo-alquilo (C₁-C₄)” incluye trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo, y similares. Por lo tanto, el término “haloalquilo” incluye monohaloalquilo (alquilo sustituido con un átomo de halógeno) y polihaloalquilo (alquilo sustituido con átomos de halógeno en un número que oscila entre dos y (2m'+1) átomos de halógeno, en donde m' es el número total de átomos de carbono en el grupo alquilo). El término “perhaloalquilo” significa, a menos que se indique de otra manera, alquilo sustituido con (2m'+1) átomos de halógeno, en donde m' es el número total de átomos de carbono en el grupo alquilo. Por ejemplo, el término “perhalo-alquilo (C₁-C₄)” incluye trifluorometilo, pentacloroetilo, 1,1,1-trifluoro-2-bromo-2-cloroetilo, y similares.
- El término “arilo”, empleado solo o en combinación con otros términos (por ejemplo, ariloxi, ariltioxi, arilalquilo) significa, a menos que se indique de otra manera, un sustituyente aromático que puede ser un solo anillo o anillos múltiples (hasta tres anillos) que son fusionados entre sí o unidos en forma covalente. Los anillos pueden contener cada uno de cero a cuatro heteroátomos seleccionados entre N, O y S, en donde los átomos de nitrógeno y azufre son opcionalmente oxidados, y el o los átomos de nitrógeno son opcionalmente cuaternizados. Los grupos arilo que contienen heteroátomos pueden ser denominados “heteroarilo” y pueden ser unidos al resto de la molécula a través de un heteroátomo. Ejemplos no limitativos de grupos arilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, oxadiazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-benzotiazolilo, purinilo, 2-bencimidazolilo, 5-indolilo, triazolilo, 1-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 3-quinolilo y 6-quinolilo. Sustituyentes para cada uno de los sistemas de anillo arilo indicados más arriba son seleccionados entre el grupo de sustituyentes aceptables descriptos más abajo.
- El término “arilalquilo” incluye aquellos radicales en donde un grupo arilo está unido a un grupo alquilo (por ejemplo, bencilo, fenetilo, piridilmetilo, y similares) o un grupo heteroalquilo (por ejemplo, fenoximetilo, 2-piridiloximetilo, 3-(1-naftiloxi)propilo, y similares). Cada uno de los términos arriba indicados (por ejemplo, “alquilo”, “heteroalquilo” y “arilo”) incluye tanto las formas sustituidas como las no sustituidas del radical indicado. Los sustituyentes preferidos para cada tipo de radical se proveen más abajo.
- Los sustituyentes para los radicales alquilo y heteroalquilo (incluyendo aquellos grupos denominados frecuentemente alquilenilo, alquilenilo, heteroalquilenilo, heteroalquilenilo, alquiniilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalqueniilo, y heterocicloalqueniilo) pueden ser una variedad de grupos seleccionados entre: -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R', -SR', -halógeno, -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR''C(O)NR'R'', -NR''C(O)₂R', -NH-C(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -CN y -NO₂ en un número que oscila entre cero y (2N+1), en donde N es el número total de átomos de carbono en ese radical, y en donde R', R'' y R''' cada uno independientemente se refiere a hidrógeno, grupos alquilo y heteroalquilo (C₁-C₈) no sustituido, arilo no sustituido, arilo sustituido con 1-3 halógenos, alquilo no sustituido, alcoxi o tioalcoxi, o grupos arilo-alquilo (C₁-C₄). Cuando R' y R'' están unidos al mismo átomo de nitrógeno, pueden ser combinados con los átomos de carbono a los cuales están unidos con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 5, 6 o 7 miembros que contiene de desde 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S. Por ejemplo, -NR'R'' incluye 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo. De los sustituyentes arriba mencionados, un experto en la técnica comprenderá que el término “alquilo” incluye grupos alquilo sustituidos incluyendo haloalquilo (por ejemplo, -CF₃ y -CH₂CF₃) y acilo (por ejemplo, -C(O)CH₃, -C(O)CF₃, -C(O)CH₂OCH₃, y similares).
- Similantemente, los sustituyentes para los grupos arilo son variados y pueden ser seleccionados entre: -halógeno, -OR', -OC(O)R', -NR'R'', -SR', -R', -CN, -NO₂, -CO₂R', -CONR'R'', -C(O)R', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR''C(O)₂R', -NR''C(O)NR'R'', -NH-C(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -N₃, -CH(Ph)₂, fluoro-alcoxi(C₁-C₄) y fluoro-alquilo (C₁-C₄), en un número que oscila entre cero y el número total de valencias abiertas en el sistema de anillo aromático; y en donde cada R', R'' y R''' es independientemente seleccionado entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₈) y heteroalquilo, arilo no sustituido, (arilo no sustituido)-alquilo (C₁-C₄) y (arilo no sustituido)oxi-alquilo (C₁-C₄).
- Como se usa en la presente, el término “heteroátomo” incluye oxígeno (O), nitrógeno (N) y azufre (S). En algunas formas de realización, el término comprende también silicio (Si).

El término "sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales que son preparadas con ácidos o bases relativamente no tóxicas, dependiendo de los sustituyentes particulares hallados en los compuestos descriptos en la presente. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, se pueden obtener sales de adición de bases poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, ya sea pura o en un solvente inerte adecuado. Ejemplos de sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánicas y de magnesio. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente básicas, se pueden obtener sales de adición de ácidos poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, o bien puro o en un solvente inerte adecuado. Ejemplos de sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen aquellos derivados de ácidos inorgánicos tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrógeno carbónico, fosfórico, monohidrógeno fosfórico, dihidrógeno fosfórico, sulfúrico, monohidrógeno sulfúrico, yodhídrico, y fosforoso, así como también las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos tales como los ácidos acético, propiónico, isobutírico, oxálico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, mandélico, ftálico, benenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, y metansulfónico. También están incluidas las sales de aminoácidos, tales como arginato, y sales de ácidos orgánicos, tales como los ácidos glucurónico y galacturónico. Ver, por ejemplo, Berge et al. (1977) J. Pharm. Sci. 66:1-19. Algunos compuestos específicos de la presente invención contienen ambas funcionalidades, básicas y ácidas, que permiten que los compuestos sean convertidos en sales de adición de bases o de ácidos.

Las formas neutras de algunos compuestos pueden ser regeneradas poniendo en contacto la sal con una base o un ácido y aislando el compuesto original de la manera convencional. La forma original de un compuesto puede diferir de sus diversas formas de sales en algunas propiedades físicas, tales como solubilidad en solventes polares, pero las sales son típicamente equivalentes a la forma original del compuesto para los fines de la presente invención.

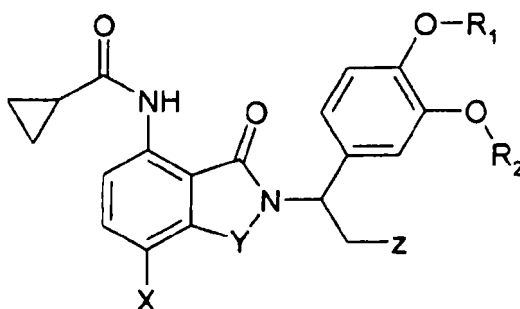
Algunos compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como también en formas solvatadas, incluyendo las formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas. Algunos compuestos de la invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos comprendidos por la presente invención, y están comprendidos por la presente invención.

Algunos compuestos de la presente invención poseen átomos de carbono asimétricos (ópticos o estereocéntricos) o enlaces dobles; los racematos, enantiómeros, diastereómeros, isómeros geométricos y sus mezclas, están todos comprendidos por esta invención.

Los compuestos de la invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen tales compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden ser radiomarcados con isótopos radioactivos, tales como, por ejemplo, tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C). Los compuestos radiomarcados son útiles como agentes terapéuticos, por ejemplo, agentes terapéuticos para el cáncer, reactivos de investigación, por ejemplo, reactivos de ensayo, y agentes de diagnóstico, por ejemplo, agentes para toma de imágenes *in vivo*. Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, ya sea radioactivos o no, están comprendidos en el alcance de la presente invención.

La invención comprende nuevos compuestos y composiciones que se pueden usar para tratar, prevenir o controlar enfermedades y trastornos en mamíferos (por ejemplo, humanos). Ejemplos de tales enfermedades o trastornos incluyen, pero no están limitados a: cáncer; enfermedades virales, genéticas, inflamatorias, alérgicas, y autoinmunes; infecciones bacterianas; trastornos del CNS; MDS y síndromes relacionados; CRPS y síndromes relacionados; MD y síndromes relacionados; MPD y síndromes relacionados; y enfermedades o trastornos relacionados con amianto. Los compuestos de la invención pueden ser usados para tratar, prevenir o controlar enfermedades causadas o agravadas por niveles excesivos, insuficientes o no regulados de PDE4, TNF- α , y/o MMP.

Una forma de realización de la invención comprende los compuestos de la fórmula (I):



en donde:

Y es -C(O)- o -CH₂-;

X es H;

Z es (alquil C₀₋₄)-C(O)R³, (alquil C₀₋₄)-OH, (alquil C₁₋₄)-O-(alquilo C₁₋₄), (alquil C₀₋₄)-NH₂, (alquil C₀₋₄)-N(alquilo C₁₋₈)₂, (alquil C₀₋₄)-N(H)(OH) o (alquil C₀₋₄)-dicloropiridina;

R₁ y R₂ son independientemente alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₀ o (alquil C₁₋₄)-(cicloalquilo C₃₋₁₀);

5 R³ es NR⁴ R⁵, OH u O-(alquilo C₁₋₈);

R⁴ es H;

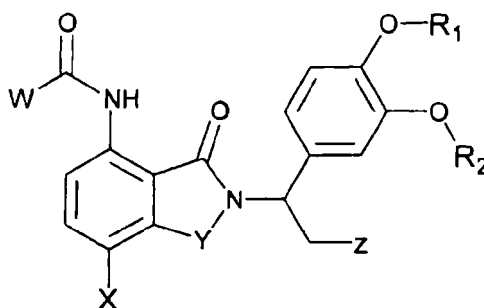
R⁵ es -OH u -O-C(O)R⁶;

R⁶ es alquilo C₁₋₈, amino-(alquilo C₁₋₈), (alquil C₁₋₈)-(cicloalquilo C₃₋₆), cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, bencilo o arilo;

y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

10 En una forma de realización, Z es (alquil C₀₋₄)-C(O)R³, (alquil C₀₋₄)-OH, (alquil C₁₋₄)-O-(alquilo C₁₋₄), (alquil C₀₋₄)-NH₂, (alquil C₀₋₄)-N(alquilo C₁₋₈)₂ o (alquil C₀₋₄)-N(H)(OH).

Esta invención también comprende compuestos de la fórmula (II):



en donde:

15 Y es -C(O)- o -CH₂-;

X es fluoro, cloro o bromo;

Z es (alquil C₀₋₄)-SO₂(alquilo C₁₋₄), (alquil C₀₋₄)-CN, (alquil C₀₋₄)-C(O)R³, alquilo C₁₋₄, (alquil C₀₋₄)-OH, (alquil C₀₋₄)-O-(alquilo C₁₋₄), (alquil C₀₋₄)-SO(alquilo C₁₋₄), (alquil C₀₋₄)-NH₂, (alquil C₀₋₄)-N(alquilo C₁₋₈)₂, (alquil C₀₋₄)-N(H)(OH), (alquil C₀₋₄)-dicloropiridina o (alquil C₀₋₄)-NHSO₂(alquilo C₁₋₄);

20 W es cicloalquilo C₃₋₆, (alquil C₁₋₈)-(cicloalquilo C₃₋₆), (alquil C₀₋₈)-(cicloalquilo C₃₋₆)-

NR₇R₈, (alquil C₀₋₈)-NR₇R₈, (alquil C₀₋₄)-CHR₉-(alquil C₀₋₄)-NR₇R₈,

R₁ y R₂ son independientemente alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₀ o (alquil C₁₋₄)-(cicloalquilo C₃₋₁₀);

R³ es alquilo C₁₋₈, NR⁴ R⁵, OH u O-(alquilo C₁₋₈);

R⁴ y R⁵ son independientemente H, alquilo C₁₋₈, (alquil C₀₋₈)-(cicloalquilo C₃₋₆), OH u OC(O)R⁶;

25 R⁶ es alquilo C₁₋₈, (alquil C₀₋₈)-(cicloalquilo C₃₋₆), amino-(alquilo C₁₋₈), fenilo, bencilo, o arilo;

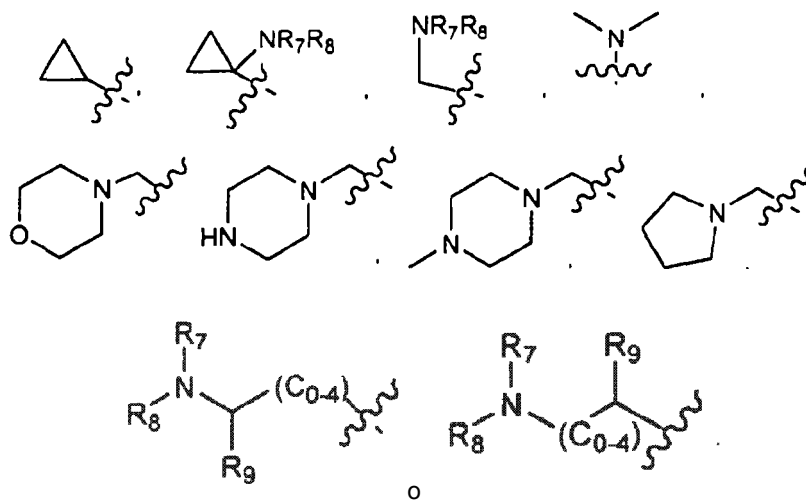
R₇ y R₈ son cada uno independientemente H, alquilo C₁₋₈, (alquil C₀₋₈)-(cicloalquilo C₃₋₆), fenilo, bencilo, arilo, o pueden ser tomados junto con el átomo que los une para formar un anillo heterocicloalquilo o heteroarilo de 3 a 7 miembros;

R₉ es alquilo C₁₋₄, (alquil C₀₋₄)-arilo, (alquil C₀₋₄)-(cicloalquil C₃₋₆), (alquil C₀₋₄)-heterociclo;

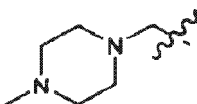
y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

30 En otra forma de realización, Z es (alquil C₀₋₄)-SO₂(alquilo C₁₋₄), (alquil C₀₋₄)-CN, (alquil C₀₋₄)-C(O)R³, (alquil C₀₋₄)-OH, (alquil C₀₋₄)-O-(alquilo C₁₋₄), (alquil C₀₋₄)-SO(alquilo C₁₋₄), (alquil C₀₋₄)-NH₂, (alquil C₀₋₄)-N(alquilo C₁₋₈)₂, (alquil C₀₋₄)-N(H)(OH) o (alquil C₀₋₄)-NHSO₂(alquilo C₁₋₄).

En otra forma de realización, W es:



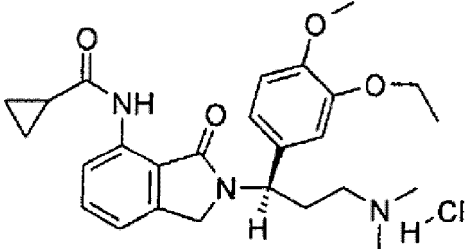
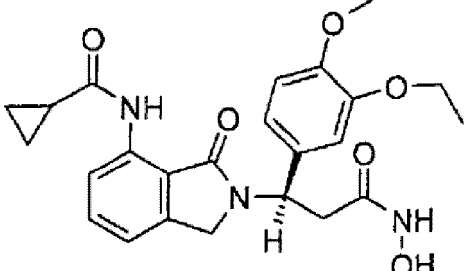
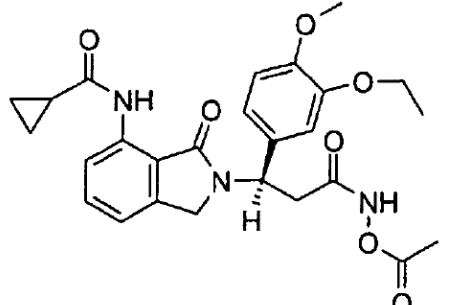
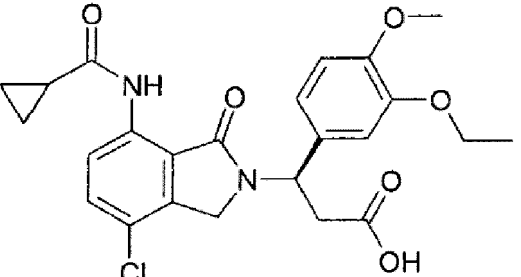
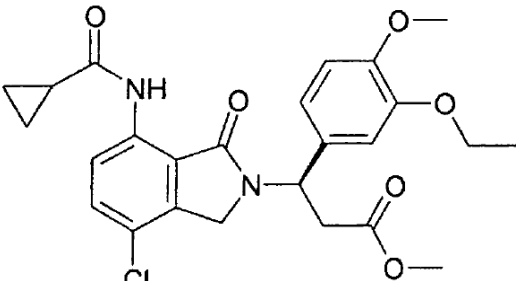
En otra forma de realización, W no es:

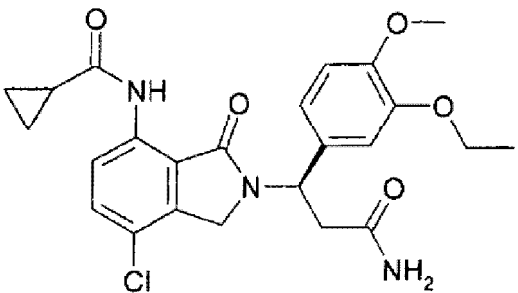
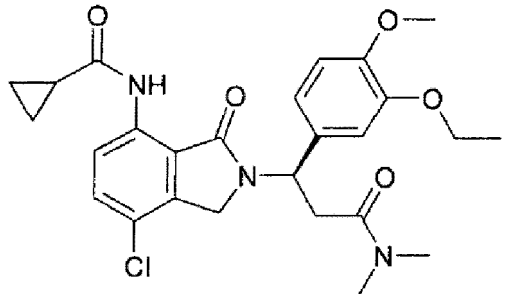
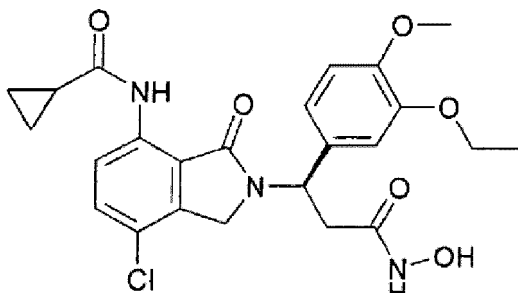
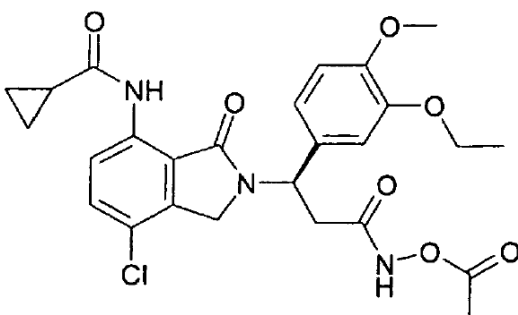
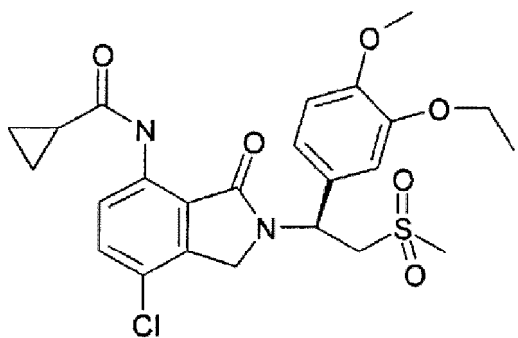


- 5 Ejemplos de los compuestos de la invención incluyen, pero no están limitados a, los indicados en la Tabla I a continuación:

Tabla I

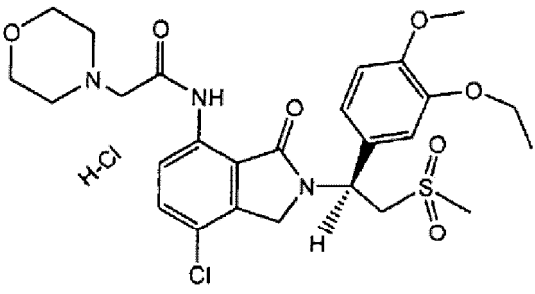
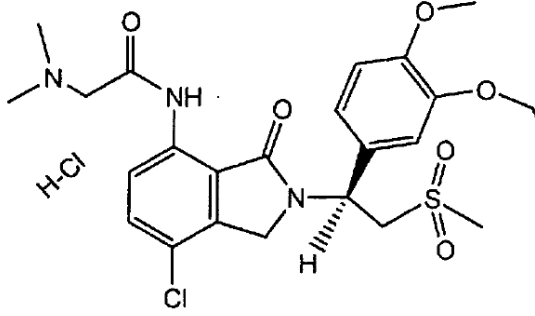
No.	Compuesto	Nombre
1		{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-3-hidroxi-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropancarboxílico
3		{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-3-hidroxi-amino-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropancarboxílico
5		{2-[3-amino-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropancarboxílico

No.	Compuesto	Nombre
7		clorhidrato de {2-[3-dimetilamino-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropanecarboxílico
9		{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-hidroxycarbamoil-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropanecarboxílico
10		{2-[2-acetoxycarbamoil-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropanecarboxílico
12		Ácido (3R)-3-[4-cloro-7-(ciclopropanecarbonil-amino)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-propiónico
13		Éster metílico del ácido (3R)-3-[4-cloro-7-(ciclopropanecarbonil-amino)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-propiónico

No.	Compuesto	Nombre
14		{2-[2-carbamoyl-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-etil]-7-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)- ciclopropancarboxílico
15		{7-cloro-2-[2-dimetil-carbamoyl-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)- ciclopropancarboxílico
16		{7-cloro-2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-hidroxi-carbamoyl-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)- ciclopropancarboxílico
17		{2-[2-acetoxicarbamoil-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-etil]-7-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)- ciclopropancarboxílico
18		{7-cloro-2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metansulfonil-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1S)- ciclopropancarboxílico

No.	Compuesto	Nombre
19		{7-bromo-2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metano-sulfonil-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1S)- ciclopropancarboxílico
21		{7-cloro-2-[2-ciano-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}amida del ácido ciclopropancarboxílico
22		{2-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido ciclopropancarboxílico
23		{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-3-hidroxi-3-metil-butil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)- ciclopropancarboxílico
24		{2-[2-ciclopropancarboniloxicarbamoil-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)- ciclopropancarboxílico

No.	Compuesto	Nombre
25		{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-isobutiriloxi-carbamoil-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)- ciclopropancooxílico
26		{(2-[2-(2,2-dimetilpropioniloxicarbamoil)-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il)-amida del ácido (1R)-ciclopropancooxílico
27		{2-[2-(3,3-dimetil-butiriloxicarbamoil)-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)- ciclopropancooxílico
28		{2-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metansulfonil-etil]-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1S)- ciclopropancooxílico
29		(1S)-3-{7-Cloro-2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metansulfonil-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-1,1-dimetil-urea
30		(1S)-N-{7-Cloro-2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metansulfonil-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-2-(4-metil-piperazin-1-il)- acetamida

No.	Compuesto	Nombre
31		clorhidrato de (1S)-N-(7-Cloro-2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metansulfonyl-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il)-2-morfolin-4-il-acetamida
32		clorhidrato de (1S)-N-(7-cloro-2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2- metansulfonyl-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il)-2-dimetilamino-acetamida

Los compuestos de la invención existen generalmente en forma sólida y pueden ser recrystalizados de acuerdo con métodos bien conocidos dando cristales de alta pureza, preferentemente, con una pureza mayor que 95%, más preferentemente, con una pureza mayor que 98%. Un rango de punto de fusión estrecho frecuentemente es una indicación de pureza. Por lo tanto, los compuestos preferidos de la invención tienen un punto de fusión dentro de un rango de 3 °C a 4 °C, más preferentemente, dentro de un rango de 2 °C.

Varios compuestos de la invención contienen uno o más centros quirales, y pueden existir como mezclas racémicas de enantiómeros o mezclas de diastereómeros. Esta invención comprende el uso de formas estereoméricamente puras de dichos compuestos, así como también el uso de las mezclas de estas formas. Por ejemplo, las mezclas que comprenden cantidades iguales o disímiles de los enantiómeros de un compuesto particular de la invención pueden utilizarse en los métodos y las composiciones de la invención. Estos isómeros pueden ser sintetizados asimétricamente o resueltos usando técnicas estándares tales como columnas quirales o agentes de resolución quirales. Véase, por ejemplo, Jacques, J., *et al*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience, Nueva York, 1981); Wilen, S. H., *et al*, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); y Wilen, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972).

Los compuestos de la invención pueden contener uno o más centros quirales y/o enlaces dobles y, por ende, existir como estereoisómeros e isómeros geométricos. Las estructuras químicas y las porciones de las estructuras químicas ilustradas en la presente que no indican estereoquímica engloban todos sus enantiómeros y estereoisómeros, por ejemplo, tanto las formas estereoméricamente puras como las mezclas estereoisoméricas.

Tal como se usa en la presente, y a menos que se indique lo contrario, el término "mezcla estereoisomérica" comprende mezclas racémicas así como también mezclas enantioméricamente enriquecidas (por ejemplo, R/S = 30/70, 35/65, 40/60, 45/55, 55/45, 60/40, 65/35 y 70/30).

Tal como se usa en la presente, y a menos que se indique lo contrario, la expresión "estereoisoméricamente puro" o "enantioméricamente puro" significa que un compuesto tiene un estereoisómero y está sustancialmente libre de su contra estereoisómero o enantiómero. Por ejemplo, un compuesto es estereoméricamente o enantioméricamente puro cuando el compuesto contiene 80%, 90% ó 95% o más de un estereoisómero y 20%, 10% o 5% o menos del contra estereoisómero. En ciertos casos, se considera que un compuesto de la invención es ópticamente activo o estereoméricamente/enantioméricamente puro (es decir, sustancialmente la forma R o sustancialmente la forma S) con respecto a un centro quiral cuando el compuesto presenta aproximadamente 80% ee (exceso enantiomérico) o más; preferentemente, igual o más del 90% ee con respecto a un centro quiral particular; y, más preferentemente, 95% ee con respecto a un centro quiral particular. Por lo tanto, la invención comprende todas los compuestos enantioméricamente puros, enantioméricamente enriquecidos y mezclas racémicas de los compuestos de la fórmula I o II.

En una forma de realización, la invención comprende un isómero R enantiomérico de un compuesto de la fórmula I o II, sustancialmente libre de su isómero S, o una sal, solvato, hidrato o clatrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra forma de realización, la invención también comprende un isómero S enantiomérico de un compuesto de la fórmula I o II, sustancialmente libre de su isómero R, o una sal, solvato, hidrato o clatrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- Las mezclas enantioméricas y estereoisoméricas de los compuestos de la invención se pueden resolver en sus enantiómeros o estereoisómeros componentes mediante métodos ampliamente conocidos, tales como cromatografía de gases en fase quiral, cromatografía líquida de alto rendimiento en fase quiral, cristalizar el compuesto como un complejo de sales quirales, o cristalizar el compuesto en un solvente quiral. Los enantiómeros y estereoisómeros también se pueden obtener a partir de intermediarios, reactivos y catalizadores estereoméricamente o enantioméricamente puros mediante métodos sintéticos asimétricos ampliamente conocidos.
- La invención además comprende los profármacos de los compuestos englobados por las Fórmulas I y II. Tal como se usa en la presente, y a menos que se indique lo contrario, el término “profármaco” hace referencia a un derivado de un compuesto que puede hidrolizar, oxidar, o de alguna otra manera reaccionar bajo condiciones biológicas (*in vitro* o *in vivo*) para formar el compuesto. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero sin limitación, los derivados de los compuestos de la invención que comprenden fracciones biohidrolizables tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureídos biohidrolizables, y análogos de fosfato biohidrolizables. Otros ejemplos de profármacos incluyen los derivados de los compuestos de la invención que comprenden las fracciones de -NO, -NO₂, -ONO, o -ONO₂. Los profármacos se pueden preparar típicamente usando métodos ampliamente conocidos, tales como los descritos en *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed. 5ta ed. 1995), y *Design of Prodrugs* (H. Bundgaard ed., Elsevier, Nueva York 1985).
- Tal como se usa en la presente y a menos que se indique lo contrario, las expresiones “amida biohidrolizable”, “éster biohidrolizable”, “carbamato biohidrolizable”, “carbonato biohidrolizable”, “ureído biohidrolizable”, “fosfato biohidrolizable”, hacen referencia a una amida, un éster, un carbamato, un carbonato, ureído, o un fosfato, respectivamente, de un compuesto que: 1) no interfiere con la actividad biológica del compuesto pero que puede conferir sobre ese compuesto propiedades ventajosas *in vivo*, tales como captación, duración de acción, o inicio de acción; o 2) es biológicamente inactivo pero se convierte *in vivo* en el compuesto biológicamente activo. Los ejemplos de ésteres biohidrolizables incluyen, pero sin limitación, ésteres de alquilo inferiores, ésteres de aciloxialquilo inferiores (tales como ésteres de acetoximetilo, acetoxietilo, aminocarboniloximetilo, pivaloiloximetilo, y pivaloiloxietilo), ésteres de lactonilo (tales como ésteres de ftalidilo y tioftalidilo), ésteres de de alcoxiaciloxialquilo inferiores (tales como ésteres de metoxycarboniloximetilo, etoxycarboniloxietilo y isopropoxycarboniloxietilo), ésteres de alcoxiacilquilo, ésteres de colina, y ésteres de acilamino alquilo (tales como ésteres de acetamidometilo). Los ejemplos de amidas biohidrolizables incluyen, pero sin limitación, alquil amidas inferiores, amidas de aminoácidos, alcoxiacil amidas, y alquilaminoalquilcarbonil amidas. Los ejemplos de carbamatos biohidrolizables incluyen, pero sin limitación, alquilaminas inferiores, etilendiaminas sustituidas, aminoácidos, hidroxialquilaminas, aminas heterocíclicas y heteroaromáticas, y poliéter aminas.
- Los compuestos de la invención se definen en la presente mediante sus estructuras químicas y/o nombre químicos. Cuando un compuesto se conoce tanto por su estructura química como por su nombre químico, y la estructura química y el nombre químico están en conflicto, la estructura química ha de tener mayor peso.

- Esta invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva o profilácticamente efectiva de uno o más compuestos de la invención y un vehículo o portador farmacéuticamente aceptable. Un vehículo o portador farmacéuticamente puede comprender un excipiente, diluyente o una mezcla de los mismos. El término “cantidad terapéuticamente efectiva” hace referencia a la cantidad de un compuesto de la invención que emitirá la respuesta biológica o médica en un mamífero que está siendo tratado por el veterinario o médico. El término “profilácticamente efectiva” hace referencia a la cantidad de un compuesto de la invención que previene o inhibe la aflicción o mitiga la aflicción de un mamífero con una condición médica que un veterinario o médico está tratando de prevenir, inhibir o mitigar.

En otra forma de realización, la invención comprende un compuesto de la invención para uso en un método para inhibir PDE4 en un mamífero.

En otra forma de realización, la invención comprende un compuesto de la invención para uso en un método para modular la producción o disminuir los niveles de TNF- α en un mamífero.

- En incluso otra forma de realización, la invención comprende un compuesto de la invención para uso en un método para inhibir MMP en un mamífero.

En incluso otra forma de realización, la invención comprende un compuesto de la invención para uso en un método para tratar angiogénesis indeseada en un mamífero. Las enfermedades asociadas con angiogénesis son ampliamente conocidas en la técnica.

- Una forma de realización separada de la invención comprende un compuesto de la invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en los métodos para tratar, prevenir y manejar Síndrome Mielodisplásico (MDS, por sus siglas en inglés *Myelodysplastic Syndrome*). El MDS se refiere a un grupo diverso de trastornos de células madre hematopoyéticas. El MDS se caracteriza por una médula celular con morfología y

maduración alteradas (dismielopoyesis), citopenias en sangre periférica, y un riesgo variable de avance a leucemia aguda, generado por la producción inefectiva de glóbulos *The Merck Manual* 953 (17ma ed. 1999) y List *et al.*, 1990, *J. Clin. Oncol.* 8:1424.

5 Otra forma de realización separada de la invención comprende un compuesto de la invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en los métodos para tratar, prevenir o manejar la Degeneración Macular (MD, por sus siglas en inglés *Macular Degeneration*). La MD se refiere a una enfermedad ocular que destruye la visión central al dañar la mácula.

10 Una forma de realización separada de la invención comprende un compuesto de la invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en los métodos para tratar, prevenir o manejar la Enfermedad Mieloproliferativa (MPD, por sus siglas en inglés *Myeloproliferative Disease*). La MPD se refiere a un grupo de trastornos caracterizados por anormalidades clonales de la célula madre hematopoyética. Véase, por ejemplo, *Current Medical Diagnosis & Treatment*, págs. 499 (37ma ed., Tiemey *et al. ed.*, Appleton & Lange, 1998).

15 La invención también comprende un compuesto de la invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en un método para tratar, prevenir o manejar el Síndrome de Dolor Regional Complejo (CRPS, por sus siglas en inglés *Complex Regional Pain Syndrome*), en donde el método comprende administrar el compuesto de la invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, antes, durante o después de la cirugía o la terapia física destinada a reducir o evitar un síntoma de síndrome de dolor regional complejo en el paciente.

20 En otra forma de realización, esta invención comprende un compuesto de la invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en un método para tratar, prevenir o manejar un trastorno del Sistema Nervioso Central (SNC).

En otra forma de realización, esta invención comprende un compuesto de la invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en un método para tratar, prevenir o manejar una enfermedad o trastorno relacionado con asbesto. La enfermedad o trastorno relacionado con asbesto se refiere a una enfermedad o trastorno causado por la exposición a asbesto.

25 En incluso otra forma de realización, la invención comprende un compuesto de la invención para uso en métodos para tratar, prevenir o manejar cáncer en un mamífero. Los compuestos de la invención se pueden usar para tratar, prevenir o manejar cualquier cáncer, por ejemplo, tumores sólidos y tumores diseminados en sangre. Los ejemplos específicos de cánceres tratables, prevenibles o manejables por los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a: cánceres de la piel, tales como melanoma; nodo linfático; mama; cerviz; útero; tracto gastrointestinal; pulmón; ovario; 30 próstata; colon; recto; boca; cerebro; cabeza y cuello; garganta; testículo; riñón; páncreas; hueso; bazo; hígado; vejiga; laringe; conductos nasales; y cánceres relacionados con el SIDA. Los compuestos son particularmente útiles para tratar, prevenir o manejar cánceres de la sangre y médula ósea, tales como mieloma múltiple y leucemias agudas y crónicas, por ejemplo, leucemias linfoblásticas, mielogenosas, linfocíticas y mielocíticas. Los compuestos de la invención se pueden usar para tratar, prevenir o manejar tumores primarios o metastásicos.

35 En incluso una forma de realización más, la invención comprende un compuesto de la invención para uso en los métodos para tratar, prevenir o manejar cáncer en un mamífero, en donde el método comprende administrar a un mamífero un compuesto de la invención y otro agente terapéutico.

40 En otra forma de realización, la invención comprende un compuesto de la invención para uso en los métodos para tratar, prevenir o manejar trastornos inflamatorios en un mamífero. Los compuestos de la invención son especialmente efectivos para tratar, prevenir o manejar enfermedades inflamatorias relacionadas con la regulación ascendente de TNF- α que incluyen, pero sin limitación, afecciones artríticas, tales como, artritis reumatoide, y osteoartritis; espondilitis reumatoide; psoriasis; lesión por perfusión posisquémica; enfermedad intestinal inflamatoria; y enfermedad pulmonar inflamatoria crónica.

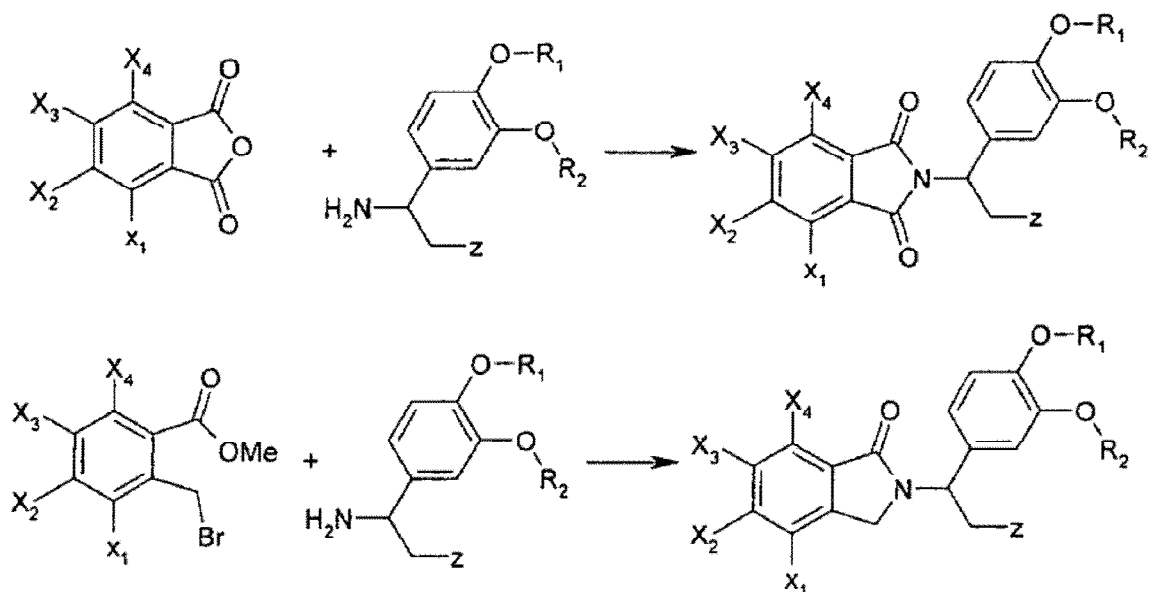
45 En incluso otra forma de realización más, la invención comprende un compuesto de la invención para uso en los métodos para tratar, prevenir o manejar trastornos inflamatorios en un mamífero, en donde el método comprende administrar a un mamífero un compuesto de la invención y otro agente anti-inflamatorio.

50 En otra forma de realización, la invención comprende un compuesto de la invención para uso en los métodos para tratar, prevenir o manejar enfermedad cardíaca en un mamífero. Por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden usar para tratar, prevenir o manejar insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomiopatía, edema pulmonar, choque séptico mediado por endotoxina, miocarditis viral aguda, rechazo de aloinjerto cardíaco, e infarto del miocardio.

En una forma de realización adicional, la invención comprende un compuesto de la invención para uso en los métodos para tratar, prevenir o manejar osteoporosis en un mamífero.

55 En otra forma de realización, la invención comprende un compuesto de la invención para uso en los métodos para tratar, prevenir o manejar enfermedades virales, genéticas, alérgicas y autoinmunes. Por ejemplo, los compuestos son útiles para tratar, prevenir o manejar enfermedades que incluyen, pero sin limitación, HIV, hepatitis, síndrome de dificultad respiratoria en adultos, enfermedades de reabsorción ósea, enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas,

- dermatitis, fibrosis quística, choque séptico, sepsis, choque endotóxico, choque hemodinámico, síndrome séptico, lesión por reperfusión posisquémica, meningitis, psoriasis, enfermedad fibrótica, caquexia, enfermedad injerto contra huésped, rechazo de injerto, enfermedad auto-inmune, espondilitis reumatoide, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad intestinal inflamatoria, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, ENL en lepra, daño por radiación, cáncer, asma, o lesión alveolar hiperóxica en un mamífero.
- 5 En otra forma de realización más, la invención comprende un compuesto de la invención para uso en métodos para tratar, prevenir y manejar malaria, infección micobacteriana, o una infección oportunista generadas por HIV en un mamífero.
- 10 En incluso otra forma de realización, la invención se refiere a un compuesto de la invención para uso para tratar, prevenir o manejar mamíferos que tienen más de una de las afecciones tratables por un compuesto de la invención.
- En las formas de realización anteriormente descritas, es preferible que el mamífero necesite de tratamiento, prevención o manejo; es decir, que el mamífero realmente esté padeciendo de una condición médica o se encuentre en riesgo de una condición médica para la cual el compuesto de la invención puede brindar tratamiento, prevención o manejo. No obstante, los compuestos de la invención también se pueden administrar a animales de ensayo que no necesariamente requieren dicho tratamiento, prevención o manejo.
- 15 En incluso otra forma de realización, la invención comprende un método *in vitro* para modular la producción, preferentemente inhibir, o disminuir los niveles de PDE4 en una célula o tejido de mamífero que comprende poner en contacto una cantidad efectiva de un compuesto de la invención con dicha célula o tejido de mamífero.
- 20 En otra forma de realización, la invención comprende un método *in vitro* para modular la producción o disminuir los niveles de TNF- α en una célula o tejido de mamífero que comprende poner en contacto una cantidad efectiva de un compuesto de la invención con dicha célula o tejido de mamífero.
- En incluso otra forma de realización, la invención comprende un método *in vitro* para modular la producción o disminuir los niveles de MMP en una célula o tejido de mamífero que comprende poner en contacto una cantidad efectiva de un compuesto de la invención con dicha célula o tejido de mamífero.
- 25 En estas formas de realización, el término "cantidad efectiva" hace referencia a la cantidad del compuesto que inducirá la respuesta biológica buscada por el investigador, veterinario, médico o clínico. Debería entenderse que la célula puede estar en un cultivo celular o en un cultivo tisular (*in vitro*) o en un organismo (*in vivo*) inclusive un humano.
- La presente invención puede entenderse por referencia a la descripción detallada y a los ejemplos que están destinados a ejemplificar las formas de realización no limitativas de la invención.
- 30 Preparación de los compuestos
- Los compuestos se pueden preparar usando métodos que son conocidos en general para la preparación de imidas y 2,3-dihidro-1H-isoindolinonas. Sin embargo, la presente invención también pertenece a una mejora en la formación de los compuestos finales, como se describe a continuación en mayor detalle.
- 35 Un ácido N-alcoxicarbonilimida y una amina en consecuencia se dejan reaccionar en presencia de una base tal como carbonato de sodio o bicarbonato de sodio sustancialmente descrito en Shealy et al., Chem. & Ind., (1965) 1030-1031 y Shealy et al., J. Pharm. Sci. 57, 757-764 (1968) para producir la imida N-sustituida. Alternativamente, un anhídrido de ácido cíclico se puede hacer reaccionar con una amina apropiada para formar una imida. La formación de una imida cíclica también se puede obtener mediante el reflujo de una solución de una monoamida del ácido dicarboxílico sustituido apropiadamente en tetrahidrofurano anhídrido con N,N'-carbonildiimidazol. Asimismo, un éster 2-bromometilbenzoico puede reaccionar con una amina apropiada para formar una 2,3-dihidro-1H-isoindolinona que se muestra a continuación.
- 40



Otros métodos de formación se describen en la Patente de Estados Unidos N.º 5.605.914 y la Publicación Internacional N.º WO 01/34606 A1.

Composiciones farmacéuticas

- 5 Esta invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable y uno o más compuestos de la presente invención.

Una forma de realización provee los compuestos de la invención, combinados con un excipiente farmacéuticamente aceptable tal como solución salina estéril, soluciones de metilcelulosa, soluciones detergentes u otro medio, agua, gelatina, aceites, etc. Los compuestos o las composiciones se pueden administrar solas o en combinación con cualquier portador, diluyente conveniente, etc., y dicha administración se puede proveer en dosis únicas o múltiples. Las composiciones son estériles, particularmente cuando se usan para suministro parenteral. No obstante, no es necesario que las formas de dosis unitarias orales sean estériles. Los portadores útiles incluyen sólidos solubles y no solubles en agua, ácidos grasos, micelas, micelas inversas, liposomas y medios semisólidos o líquidos, con inclusión de soluciones acuosas y solventes orgánicos no tóxicos. Todas las formulaciones anteriores se pueden tratar con ultrasonidos, agitar, mezclar, mezclar con alto corte, calentar, triturar, moler, atomizar, pulverizar, liofilizar, etc., para formar composiciones farmacéuticamente aceptables.

Para preparar las composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de la presente invención, los portadores farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, grageas, supositorios, y gránulos dispersables. Un portador sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes saborizantes, aglutinantes, conservantes, agentes desintegrantes de comprimidos, o un material de encapsulación.

En los polvos, el portador es un sólido finamente dividido, que se encuentra en una mezcla con el componente activo finamente dividido. En los comprimidos, el componente activo se mezcla con el portador que tiene las propiedades aglutinantes necesarias en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y el tamaño deseados.

Los polvos y los comprimidos preferentemente contienen desde 5% ó 10% hasta 70% del compuesto activo. Los portadores adecuados son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de baja fusión, manteca de cacao, y similares. El término "preparación" está destinado a incluir la formulación del compuesto activo con material de encapsulación como un portador que provee una cápsula en la cual el componente activo, con o sin otros portadores, es rodeado por un portador, que por ende está asociado con el mismo. En forma similar, se incluyen grageas y pastillas. Los comprimidos, polvos, cápsulas, grageas y pastillas se pueden usar como formas de dosis sólidas para administración oral,

Para preparar los supositorios, una cera de baja fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao, se funde primero y el componente activo se dispersa de manera homogénea en la misma, mediante agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte luego en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar y de esta manera se solidifica.

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones; por ejemplo, agua o soluciones de agua/propilenglicol. Para la inyección parenteral, las preparaciones líquidas se pueden formular en solución en solución acuosa de polietilenglicol.

- 5 Las soluciones acuosas adecuadas para uso oral se pueden preparar al disolver el componente activo en agua y agregar colorantes adecuados, saborizantes, estabilizadores, y agentes espesantes, según lo deseado. Las suspensiones acuosas adecuadas para uso oral se pueden formar al dispersar el componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tales como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, y otros agentes de suspensión ampliamente conocidos.
- 10 También se incluyen las preparaciones en forma sólida que están destinadas a ser convertidas, poco antes del uso, en preparaciones en forma líquida para administración oral. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del componente activo, colorantes, saborizantes, estabilizadores, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesante, agentes solubilizantes, y similares.
- 15 La preparación farmacéutica se encuentra preferentemente en una forma de dosis unitaria; en dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosis unitaria puede ser una preparación envasada, donde el envase contiene cantidades discretas de preparación, tales como comprimidos envasados, cápsulas y polvos en viales o ampollas. Asimismo, la forma de dosis unitaria puede ser una cápsula, comprimido, gragea o pastilla propiamente dichos, o puede ser el número apropiado de cualquiera de ellas en forma envasada.
- 20 La cantidad de componente activo en una preparación de dosis unitarias puede variar o ajustarse desde 0,1 mg hasta 1000 mg; preferentemente, desde 1,0 mg hasta 100 mg de acuerdo con la aplicación particular y la potencia del componente activo. La composición también puede contener, si se desea, otros agentes terapéuticos compatibles.
- 25 Las composiciones farmacéuticas y los métodos en los cuales se usan los presentes compuestos también pueden comprender otros compuestos terapéuticamente activos, tal como se advierte en la presente, útiles en el tratamiento de trastornos metabólicos, enfermedades cardiovasculares, afecciones inflamatorias o enfermedades neoplásicas y patologías asociadas con éstas (por ejemplo, neuropatía diabética) u otro adyuvante. En muchos casos, las composiciones que incluyen un compuesto de la invención y un agente alternativo tienen efectos aditivos o sinérgicos cuando se administran.

Compuestos para uso en métodos de tratamiento, prevención y manejo

- 30 De acuerdo con la invención, se administra un compuesto o una composición de la invención a un mamífero, preferentemente, un humano, con riesgo o en riesgo de una enfermedad o condición médica, por ejemplo, cáncer, tal como tumores sólidos y tumores diseminados en sangre. Los ejemplos específicos de cánceres tratables, prevenibles o manejables al administrar los compuestos de la invención incluyen, pero sin limitación, enfermedad de los tejidos de la piel, órganos, sangre, y vasos, que incluyen, en forma no taxativa, cánceres de la vejiga, huesos o sangre, cerebro,
- 35 mama, cerviz, abdomen, colon, endometrio, esófago, ojos, cabeza, riñones, hígado, nodos linfáticos, pulmones, boca, cuello, ovarios, páncreas, próstata, recto, estómago, testículos, garganta y útero. Los cánceres específicos incluyen, pero sin limitación, enfermedades malignas avanzadas, amiloidosis, neuroblastoma, meningioma, hemangiopericitoma, metástasis cerebral múltiple, glioblastoma multiforme, glioblastoma, glioma del tallo cerebral, tumor cerebral maligno de pronóstico deficiente, glioma maligno, glioma maligno recurrente, astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma anaplásico,
- 40 tumor neuroendocrino, adenocarcinoma rectal, cáncer colorrectal en estadio C & D de Dukes, carcinoma colorectal no resecable, carcinoma hepatocelular metastásico, sarcoma de Kaposi, leucemia mieloblástica aguda cariotipo, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células T cutáneo, linfoma de células B cutáneo, linfoma de células B grande difuso, linfoma folicular de grata bajo, melanoma metastásico (melanoma localizado, que incluye, mas no se limita a melanoma ocular), mesotelioma maligno, síndrome de mesotelioma de efusión pleural maligno, carcinoma peritoneal,
- 45 carcinoma seroso papilar, sarcoma ginecológico, sarcoma del tejido blando, esclerodermia, vasculitis cutánea, histiocitosis de células de Langerhans, leiomiomas, fibrodisplasia osificante progresiva, cáncer de próstata refractario a hormonas, sarcoma del tejido blando de alto riesgo resecable, carcinoma hepatocelular no resecable, macroglobulinemia de Waldenstrom, mieloma asintomático, mieloma indolente, cáncer de las trompas de Falopio, cáncer de próstata independiente de andrógenos, cáncer de próstata no metastásico en estadio IV dependiente de andrógenos,
- 50 cáncer de próstata insensible a hormonas, cáncer de próstata insensible a quimioterapia, carcinoma tiroideo papilar, carcinoma tiroideo folicular, carcinoma tiroideo medular, y leiomioma. En una forma de realización específica, el cáncer es metastásico. En otra forma de realización, el cáncer es refractario o resistente a quimioterapia o radiación; en particular, refractario a talidomida.
- 55 Los compuestos de la invención también son útiles para tratar, prevenir o manejar enfermedades cardíacas, tales como insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomiopatía, edema pulmonar, choque séptico mediado por endotoxinas, miocarditis viral aguda, rechazo de aloinjerto cardíaco, e infarto del miocardio.

Los compuestos de la invención también se pueden usar para tratar, prevenir o manejar enfermedades virales, genéticas, inflamatorias, alérgicas u autoinmunes. Por ejemplo, los compuestos son útiles para tratar, prevenir o

- manejar enfermedades que incluyen, pero sin limitación, HIV; hepatitis; síndrome de dificultad respiratoria en adultos; enfermedades de reabsorción ósea; enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas; dermatitis; fibrosis quística; choque séptico; sepsis; choque endotóxico; choque hemodinámico síndrome séptico; lesión por reperfusión posisquémica; meningitis; psoriasis; enfermedad fibrótica; caquexia; rechazo de injerto;
- 5 enfermedad autoinmune; espondilitis reumatoide; afecciones artríticas, tales como artritis reumatoide y osteoartritis; osteoporosis, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Crohn; colitis ulcerativa; enfermedad intestinal inflamatoria; esclerosis múltiple; lupus eritematoso sistémico; ENL en lepra; daño por radiación; asma; y lesión alveolar hiperóxica.
- Los compuestos de la invención también son útiles para tratar, prevenir o manejar infecciones bacterianas que incluyen, mas no se limitan a malaria, infección micobacteriana, e infecciones oportunistas generadas por HIV.
- 10 Otra forma de realización de la invención comprende un compuesto de la invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en métodos para tratar, manejar o prevenir enfermedades y trastornos asociados con, o caracterizados por, angiogénesis indeseada.
- Los ejemplos de enfermedades y trastornos asociados con, o caracterizados por, angiogénesis indeseada incluyen, pero sin limitación, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades virales, enfermedades
- 15 genéticas, enfermedades alérgicas, enfermedades bacterianas, enfermedades neovasculares oculares, enfermedades neovasculares coroidales, enfermedades neovasculares de la retina, y rubeosis (neovascularización del ángulo), que están mediadas por angiogénesis indeseada o no controlada.
- Otros ejemplos incluyen, pero sin limitación, retinopatía diabética, retinopatía de premadurez, rechazo de injerto corneal, glaucoma neovascular, fibroplasia retrolental, vitreoretinopatía proliferativa, tracoma, miopía, foveas ópticas, queratoconjuntivitis epidémica, queratitis atópica, queratitis límbica superior, queratitis seca, pterigión, síndrome de Sjögrens, acné, rosácea, flictenulosis, sífilis, degeneración lipídica, úlcera bacteriana, úlcera fúngica, infección por Herpes simplex, infección del herpes zóster, infección protozoaria, sarcoma de Kaposi, úlcera de Mooren, degeneración
- 20 marginal de Terrien, queratolisis marginal, artritis reumatoide, lupus sistémico, poliartritis, trauma, sarcoidosis, granulomatosis de Wegener, escleritis, enfermedad de Steven Johnson, queratotomía radial perifigóide, anemia de células falciformes, sarcoide, pseudoxantoma elástico, enfermedad de Paget, oclusión de las venas, oclusión de las arterias, enfermedad obstructiva de la carótida, uveítis crónica, vitritis crónica, enfermedad de Lyme, enfermedad de Eales, enfermedad de Bechet, retinitis, coroiditis, presunta histoplasmosis ocular, enfermedad de Best, enfermedad de Stargart, pars planitis, desprendimiento crónico de retina, síndromes de hiperviscosidad, toxoplasmosis, rubeosis, sarcoidosis, esclerosis, soriatis, psoriasis, colangitis esclerosante primaria, proctitis, cirrosis biliar primaria, fibrosis pulmonar idiopática, hepatitis alcohólica, endotoxemia, síndrome de choque tóxico, osteoartritis, replicación de
- 25 retrovirus, desgaste, meningitis, fibrosis inducida por sílice, fibrosis inducida por asbesto, hipercalcemia asociada con enfermedad maligna, accidente cerebrovascular, choque circulatorio, periodontitis, gingivitis, anemia macrocítica, anemia refractaria, síndrome 5q, y trastorno veterinario causado por el virus de inmunodeficiencia felina, virus de anemia infecciosa equina, virus de artritis caprina, virus visna, virus maedi o lentivirus.
- 30 En cierta forma de realización de la invención, las enfermedades específicas no incluyen insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomiopatía, edema pulmonar, choque séptico mediado por endotoxinas, miocarditis viral aguda, rechazo de aloinjerto cardíaco, infarto del miocardio, HIV, hepatitis, síndrome de dificultad respiratoria en adultos, enfermedad de reabsorción ósea, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, dermatitis, fibrosis quística, choque séptico, sepsis, choque endotóxico, choque hemodinámico, síndrome séptico, lesión por reperfusión posisquémica, meningitis, psoriasis, enfermedad fibrótica, caquexia, rechazo de injerto, espondilitis reumatoide, osteoporosis, Enfermedad de Parkinson, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad intestinal inflamatoria, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, eritema nudoso leproso en lepra, daño por radiación, asma, lesión alveolar hiperóxica, malaria e infección micobacteriana.
- 35 Los compuestos de la invención también son útiles para prevenir enfermedades cardíacas, tales como insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomiopatía, edema pulmonar, choque séptico mediado por endotoxinas, miocarditis viral aguda, rechazo de aloinjerto cardíaco e infarto del miocardio.
- Los compuestos de la invención también son útiles para tratar, prevenir o manejar MDS y síndromes relacionados, tales como, mas sin limitarse a, anemia refractaria (RA, por sus siglas en inglés *Refractory Anemia*), RA con sideroblastos en anillo (RARS, por sus siglas en inglés *RA with Ringed Sideroblasts*), RA con exceso de blastos (RAEB, por sus siglas en inglés *RA with Excess Blasts*), RAEB en transformación (RAEB-T), leucemia mielomonocítica crónica (CMML, por sus
- 40 siglas en inglés *Chronic Myelomonocytic Leukemia*), y síntomas tales como anemia, trombocitopenia, neutropenia, citopenias, bicitopenia (dos líneas celulares deficientes), y pancitopenia (tres líneas celulares deficientes).
- Los compuestos de la invención también son útiles para tratar, prevenir o manejar CRPS y síndromes relacionados. Tal como se usa en la presente, y a menos que se especifique lo contrario, el término "CRPS" se refiere a un trastorno de dolor crónico caracterizado por uno o más de los siguientes: dolor, ya sea espontáneo o evocado, con inclusión de alodinia (respuesta dolorosa a un estímulo que usualmente no es doloroso) e hiperalgesia (respuesta exagerada a un estímulo que usualmente es sólo levemente doloroso); dolor que es desproporcionado respecto del evento que lo incita (por ejemplo, años de dolor severo después de un esguince de tobillo); dolor regional que no se limita a una única
- 45 distribución de los nervios periféricos; y desregulación autonómica (por ejemplo, edema, alteración en el flujo sanguíneo

e hiperhidrosis) asociada con cambios tróficos en la piel (anormalidades en el crecimiento de pelo y uñas, y ulceración cutánea). A menos que se indique lo contrario, los términos “síndrome de dolor regional complejo”, “CRPS” y “CRPS y síndromes relacionados” incluyen: tipo I, que comprende la condición conocida como distrofia simpática refleja (RSD, por sus siglas en inglés *Reflex Sympathetic Dystrophy*), que ocurre después de un evento nocivo inicial distinto de lesión nerviosa; tipo II, que comprende la condición conocida como causalgia, que ocurre después de la lesión nerviosa; etapa aguda (usualmente, fase hipertérmica de 2 a 3 meses); fase distrófica (que muestra inestabilidad vasomotora durante varios meses); fase atrófica (usualmente, extremidades frías con cambios atróficos); distrofia neurovascular refleja; distrofia refleja; síndrome de dolor mantenido por el sistema simpático; atrofia ósea de Sudeck; algoneurodistrofia; síndrome hombro-mano; distrofia postraumática; neuralgia trigeminal; neuralgia posherpética; dolor relacionado con cáncer; dolor de miembro fantasma; fibromialgia; síndrome de fatiga crónica; radiculopatía; y otras afecciones neuropáticas dolorosas, por ejemplo, neuropatía diabética, neuropatía luética, o afección neuropática dolorosa inducida iatrogénicamente a partir de fármacos tales como vincristina, velcade y talidomida.

Los compuestos de la invención son útiles para tratar, prevenir o manejar todos los tipos de CRPS y síndromes relacionados que incluyen, pero sin limitación, los referidos como CRPS tipo I, CRPS tipo II, distrofia simpática refleja (RSD), distrofia neurovascular refleja, distrofia refleja, síndrome de dolor mantenido por el sistema simpático, causalgia, atrofia ósea de Sudeck, algoneurodistrofia, síndrome hombro-mano, distrofia postraumática, neuralgia trigeminal, neuralgia posherpética, dolor relacionado con cáncer, dolor de miembro fantasma, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, dolor posoperatorio, dolor por lesión del cordón espinal, dolor central posterior a accidente cerebrovascular, radiculopatía y otras afecciones neuropáticas dolorosas, por ejemplo, neuropatía diabética.

Los compuestos de la invención también son útiles para tratar, prevenir y manejar MD y síndromes relacionados, tales como, mas sin limitarse a, MD atrófica (seca), MD exudativa (húmeda), maculopatía relacionada con la edad (ARM, por sus siglas en inglés *Age-Related Maculopathy*), neovascularización coroidal (CNVM, por sus siglas en inglés *Choroidal Neovascularisation*), desprendimiento del epitelio pigmentario retinal (PED, por sus siglas en inglés *Pigment Epithelium Detachment*), y atrofia del epitelio pigmentario retinal (RPE, por sus siglas en inglés *Retinal Pigment Epithelium*).

Tal como se usa en la presente, el término degeneración macular (MD) comprende todas las formas de enfermedades degenerativas maculares independientemente de la edad del paciente, si bien algunas enfermedades degenerativas maculares son muy comunes en ciertos grupos erarios. Estas incluyen, pero sin limitación, enfermedad de Best o viteliforme (más común en pacientes de menos de aproximadamente 7 años de edad); enfermedad de Stargardt, distrofia macular juvenil o fundus flavimaculatus (más común en pacientes de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 años de edad); enfermedad de Behr, enfermedad de Sorsby, enfermedad de Doyme o distrofia de tipo panal de abejas (más común en pacientes de aproximadamente 30 a aproximadamente 50 años de edad); y degeneración macular relacionada con la edad (más común en pacientes de aproximadamente 60 años de edad o más). Los síntomas asociados con MD y los síndromes relacionados incluyen, pero sin limitación, manchas drusen redondas blancuzcas-amarillentas en el fundus, tejido cicatricial disciforme submacular, neovascularización coroidal, desprendimiento del epitelio pigmentario retinal, atrofia del epitelio pigmentario retinal, vasos sanguíneos anormales que surgen de la coroides (la capa tisular rica en vasos sanguíneos justo debajo de la retina), un área de visión borrosa o distorsionada, un punto ciego central, anormalidades pigmentarias, una capa continua de material granular fino depositado en la parte interna de la membrana de Bruch, y una permeabilidad espesa y reducida de membrana de Bruch.

Las causas MD incluyen, pero sin limitación, enfermedades genéticas, trauma físico, tales como diabetes, e infección, tales como infección bacteriana (por ejemplo, lepra y ENL en particular). Los compuestos de la invención pueden efectivamente tratar, prevenir o dañar todos los tipos de MD y síndromes o síntomas relacionados, independientemente de sus causas.

Los compuestos de la invención también son útiles para tratar, prevenir o manejar todos los tipos de MPD y síndromes o síntomas relacionados. Los ejemplos de MPD que pueden ser tratados, prevenidos o manejados por los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, policitemia rubra vera (PRV), trombocitemia primaria (PT, por sus siglas en inglés *Primary Thrombocythemia*), leucemia mielogenosa crónica (CML, por sus siglas en inglés *Chronic Myelogenous Leukemia*), y metaplasia mieloide agnogénica (AMM, por sus siglas en inglés *Agnogenic Myeloid Metaplasia*).

Tal como se usa en la presente, el término “enfermedad mieloproliferativa”, o “MPD” hace referencia a un trastorno de células madre hematopoyéticas caracterizado por una o más de las siguientes características: expansión clonal de una célula progenitora hematopoyética multipotente con la superproducción de uno o más de los elementos formados de la sangre (por ejemplo, recuento elevado de eritrocitos, recuento elevado de leucocitos y/o recuento elevado de plaquetas), presencia de cromosoma Filadelfia o gen bcr-abl, poiquilicitosis en dacrocitos en frotis de sangre periférica, imagen leucoeritroblástica en sangre, plaquetas anormales gigantes, médula ósea hiper celular con fibrosis reticular o de colágeno, serie mieloide con cambio a la izquierda marcado con un bajo porcentaje de promielocitos y blastos, esplenomegalía, trombosis, riesgo de avance a leucemia aguda o médula celular con morfología alterada. El término “enfermedad mieloproliferativa”, o “MPD”, a menos que se advierta lo contrario, incluye: policitemia rubra vera (PRV), trombocitemia primaria (PT), leucemia mielogenosa crónica (CML), y metaplasma mieloide agnogénica (AMM).

Los síntomas asociados con MPD incluyen, pero sin limitación, dolor de cabeza, mareo, zumbido en los oídos, visión borrosa, fatiga, sudoración nocturna, fiebre de bajo grado, prurito generalizado, epistaxis, visión borrosa nublada, esplenomegalía, pesadez abdominal, trombosis, sangrado incrementado, anemia, infarto esplénico, dolor óseo severo,

- hematopoyesis en el hígado, ascitis, várices esofágicas, insuficiencia hepática, malestar respiratorio, y priapismo. Los hallazgos de laboratorio asociados con MPD incluyen, pero no se limitan a, expansión clonal de una célula progenitora hematopoyética multipotente con la superproducción de uno o más de los elementos formados de la sangre (por ejemplo, recuento elevado de eritrocitos, recuento elevado de leucocitos y/o recuento elevado de plaquetas), presencia de cromosoma de Filadelfia o gen bcr-abl, poiquilocitosis en dacrocitos en frotis de sangre periférica, imagen leucoeritroblástica en sangre, plaquetas anormales gigantes, médula ósea hiper celular con fibrosis reticular o de colágeno, serie mieloide con cambio a la izquierda marcado con un bajo porcentaje de promielocitos y blastos.
- Los compuestos de la invención también son útiles para tratar, prevenir y manejar todos los tipos de trastornos del SNC. Los ejemplos de trastornos del SNC incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Parkinson; enfermedad de Alzheimer, discapacidad cognitiva leve; depresión; memoria a largo plazo defectuosa; esclerosis lateral amiotrófica (ALS, por sus siglas en inglés *Amyotrophic Lateral Sclerosis*); trauma del SNC; trastornos hipoquinéticos; bradiquinesia; lentitud de movimiento; pausa del movimiento; dificultad en la destreza; hipofonía; habla monótona; rigidez muscular; cara de máscara; parpadeo reducido; postura encorvada; balanceo del brazo reducido al caminar; micrografía; temblor parkinsoniano; marcha parkinsoniana; inestabilidad postural; marcha festinante; paralización del movimiento; alteraciones del conocimiento, humor, sensación, sueño o función autonómica; demencia; y trastornos del sueño.
- En una forma de realización específica, el trastorno del sistema nervioso central a ser prevenido, tratado y/o manejado es la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, discapacidad cognitiva leve, demencia, depresión, memoria a largo plazo defectuosa, esclerosis lateral amiotrófica (ALS) o trauma del SNC.
- La invención comprende los compuestos para uso en métodos para tratar, prevenir o manejar los trastornos del sistema nervioso central, preferentemente enfermedad de Parkinson o enfermedad de Alzheimer. En una forma de realización, los métodos se usan para tratar, prevenir o manejar trastornos relacionados con el movimiento, que incluyen, pero sin limitación, ejecución lenta o bradiquinesia, pausa de movimiento o aquinesia, trastornos del movimiento que dificultan el control motor fino y la agilidad de los dedos, y otras manifestaciones de bradiquinesia, tales como, mas sin limitarse a, hipotonía y hablar monótono. En otra forma de realización, los métodos se usan para tratar, prevenir o manejar trastornos relacionados con rigidez muscular, que incluyen, pero sin limitación, un incremento uniforme en la resistencia al movimiento pasivo, interrupciones al movimiento pasivo, y combinaciones de rigidez y distonía. En una forma de realización específica, los métodos se usan para tratar inflamación asociada con Parkinson o enfermedad relacionada. En incluso otra forma de realización de la invención, los trastornos que se asemejan al temblor parkinsoniano son tratados, prevenidos o manejados por los métodos de la invención, que incluyen mas no se limitan a, temblores del rostro, la mandíbula, la lengua, la postura, y otros temblores que están presentes durante el descanso y que se atenúan durante el movimiento. En otra forma de realización, los métodos se usan para tratar, prevenir o manejar trastornos en la marcha, que incluyen, pero sin limitación, los que se asemejan a la marcha parkinsoniana, arrastre de los pies, pasos cortos, una tendencia a doblar al unísono, y marcha festinante. En otra forma de realización de la invención, los síntomas no motores son tratados, prevenidos o manejados usando los métodos, que incluyen, pero sin limitación, trastornos del humor, conocimiento, memoria a largo plazo defectuosa, sensación, sueño, demencia, y depresión. En otra forma de realización de la invención, las formas secundarias de parkinsonismo son tratadas, prevenidas o manejadas por medio de los métodos de la invención, que incluyen, pero sin limitación, parkinsonismo inducido por fármacos, parkinsonismo vascular, atrofia sistémica múltiple, parálisis supranuclear progresiva, trastornos con patología tau primaria, degeneración corticobasal ganglionar, parkinsonismo con demencia, trastornos hiperquinéticos, corea, enfermedad de Huntington, distonía, enfermedad de Wilson, síndrome de Tourette, temblor esencial, mioclonus, y trastornos de movimiento tardío. En otra forma de realización de la invención, otros trastornos del sistema nervioso central son tratados, prevenidos o manejados por los métodos de la invención, que incluyen, pero sin limitación, enfermedad de Alzheimer, discapacidad cognitiva leve, esclerosis lateral amiotrófica (ALS) o trauma del SNC.
- Los compuestos de la invención también son útiles para tratar, prevenir o manejar una enfermedad o trastorno relacionado con asbesto, y síntomas relacionados. Los ejemplos de enfermedades o trastornos relacionados con asbesto incluyen, pero sin limitación, mesotelioma maligno, asbestosis, efusión pleural maligna, efusión pleural benigna, placa pleural, calcificación pleural, engrosamiento pleural difuso, atelectasia redonda, y carcinoma broncogénico. También comprende métodos para tratar pacientes que han sido previamente tratados por enfermedades o trastornos relacionados con asbesto pero que no tuvieron una respuesta suficiente, o directamente no respondieron, así como también aquellos que no fueron previamente tratados por las enfermedades o trastornos. Como los pacientes tienen manifestaciones clínicas heterogéneas y diversos resultados clínicos, el tratamiento dado a un paciente puede variar, según su pronóstico. El clínico versado en la técnica podrá determinar fácilmente sin indebida experimentación los agentes secundarios específicos y los tipos de terapia física que se pueden usar efectivamente para tratar un paciente individual.
- Los síntomas de enfermedades o trastornos relacionados con asbesto incluyen, pero sin limitación, disnea, obliteración del diafragma, envoltura en forma de láminas radiolucientes de la pleura, efusión pleural, engrosamiento pleural, tamaño reducido del tórax, malestar en el tórax, dolor en el tórax, agitación fácil, fiebre, sudoración y pérdida de peso. Los ejemplos de pacientes en riesgo de enfermedades o trastornos relacionados con asbesto incluyen, pero sin limitación, los que han sido expuestos a asbesto en el lugar de trabajo y sus miembros de familia que han sido expuestos al asbesto impregnado en la ropa del trabajador.
- Los pacientes que tienen antecedentes familiares de enfermedades o trastornos relacionados con asbesto también son

candidatos preferidos para regímenes preventivos.

Formulaciones farmacéuticas

La administración de los compuestos de la invención puede ser sistémica o local. En la mayoría de los casos, la administración a un mamífero generará la liberación sistémica de los compuestos de la invención (es decir, en el torrente sanguíneo). Los métodos de administración incluyen vías enterales, tales como orales, bucales, sublinguales y rectales; administración tópica, tal como transdérmica e intradérmica; y administración parenteral. Las vías parenterales adecuadas incluyen inyección vía aguja hipodérmica o catéter; por ejemplo, inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea, intradérmica, intraperitoneal, intraarterial, intraventricular, intratecal e intracameral, y vías sin inyección, tales como administración intravaginal, rectal o nasal. Preferentemente, los compuestos y las composiciones de la invención se administran oralmente. En las formas de realización específicas, puede ser deseable administrar uno o más compuestos de la invención localmente al área que necesita tratamiento. Esto se puede alcanzar, por ejemplo, mediante infusión local durante la cirugía, aplicación tópica, por ejemplo, en conjunto con un vendaje para heridas después de la cirugía, mediante inyección, por medio de un catéter, por medio de un supositorio, o por medio de un implante, donde dicho implante es poroso, no poroso, o material gelatinoso, inclusive membranas, tales como membranas sialásticas, o fibras.

Los compuestos de la invención se pueden administrar mediante sistemas de suministro típicos así como también no estándares; por ejemplo, encapsulación en liposomas, micropartículas, microcápsulas, cápsulas, etc. Por ejemplo, los compuestos y las composiciones de la invención se pueden suministrar en una vesícula, en particular un liposoma (ver Langer, 1990, *Science* 249:1527-1533; Treat *et al.*, en *Liposomes in Therapy of Infectious Disease and Cancer*, Lopez-Berestein y Fidler (eds.), Liss, Nueva York, pág. 353-365 (1989); Lopez-Berestein, *ibid.*, pp. 317-327; ver generalmente *ibid.*). En otro ejemplo, los compuestos y las composiciones de la invención se pueden suministrar en un sistema de liberación controlada. En una forma de realización, es posible usar una bomba (ver Langer, *supra*; Sefton, 1987, *CRC Crit. Ref Biomed. Eng.* H:201; Buchwald *et al.*, 1980, *Surgery* 88:507 Saudek *et al.*, 1989, *N. Engl. J. Med.* 321:574). En otro ejemplo, es posible usar materiales poliméricos (ver *Medical Applications of Controlled Release*, Langer y Wise (eds.), CRC Press., Boca Raton, Florida (1974); *Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance*, Smolen y Ball (eds.), Wiley, Nueva York (1984); Ranger y Peppas, 1983, *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.* 23:61; ver también Levy *et al.*, 1985, *Science* 228:190; During *et al.*, 1989, *Ann. Neurol.* 25:351; Howard *et al.*, 1989, *J. Neurosurg.* 71.: 105). En incluso otro ejemplo, es posible colocar un sistema de liberación controlada en proximidad al área blanco a ser tratada, por ejemplo, el hígado, y por lo tanto requerir solamente una fracción de la dosis sistémica (ver, por ejemplo, Goodson, en *Medical Applications of Controlled Release*, *supra*, vol. 2, pp. 115-138 (1984)). Otros sistemas de liberación controlada analizados en la revisión de Langer, 1990, *Science* 249:1527-1533) pueden ser utilizados.

Cuando se administra como una composición, un compuesto de la invención se formula con una cantidad adecuada de un vehículo o portador farmacéuticamente aceptable a fin de brindar la forma para la administración apropiada al mamífero. El término "farmacéuticamente aceptable" significa que está aprobado por un organismo reglamentario del gobierno estatal y federal o enunciado en la farmacopea estadounidense, u otra farmacopea generalmente reconocida para uso en mamíferos, y más particularmente en humanos. El término "vehículo" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente, o portador, con el cual un compuesto de la invención es formulado para administración a un mamífero. Dichos vehículos farmacéuticos pueden ser líquidos, tales como agua y aceites, incluso los de origen petrolero, animal, vegetal o sintético, tales como aceite de maní, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Los vehículos farmacéuticos pueden ser solución salina, goma acacia, pasta de almidón, talco, queratina, sílice coloidal, urea, y similares. Asimismo, los agentes auxiliares, estabilizadores, espesantes, lubricantes y colorantes pueden ser utilizados. Preferentemente, cuando se administra a un mamífero, los compuestos y las composiciones de la invención y los vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, son estériles. Un medio acuoso es un vehículo preferente cuando el compuesto de la invención se administra por vía intravenosa, tales como agua, soluciones salinas y soluciones de dextrosa acuosa y glicerol.

Los presentes compuestos y composiciones pueden tomar la forma de cápsulas, comprimidos, píldoras, pellas, pastillas, polvos, gránulos, jarabes, elíxires, soluciones, suspensiones, emulsiones, supositorios o formulaciones de liberación prolongada, o cualquier otra forma adecuada para administración a un mamífero. En una forma de realización preferida, los compuestos y las composiciones de la invención se formulan para administración de acuerdo con los procedimientos de rutina como una composición farmacéutica adaptada para administración oral o intravenosa a humanos. En una forma de realización, el vehículo farmacéuticamente aceptable es una cápsula de gelatina dura. Los ejemplos de vehículos farmacéuticos adecuados y los métodos para la formulación de los mismos se describen en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Alfonso R. Gennaro ed., Mack Publishing Co. Easton, PA, 19ma ed., 1995, Capítulos 86, 87, 88, 91 y 92.

Los compuestos y las composiciones de la invención formulados para suministro oral, se encuentran preferentemente en la forma de cápsulas, comprimidos, píldoras o cualquier forma farmacéutica comprimida. Asimismo, cuando se encuentran en forma de comprimido o píldora, los compuestos y las composiciones pueden revestirse para retardar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal, y así proveer una acción sostenida en un período de tiempo prolongado. Las membranas selectivamente permeables que rodean un compuesto de dirección osmóticamente activo también son adecuados para los compuestos y las composiciones oralmente administradas de la invención. En estas

- últimas plataformas, el fluido desde el medio que rodea la cápsula es embebido por el compuesto de dirección que se expande para desplazar el agente o la composición del agente a través de una apertura. Estas plataformas de suministro pueden brindar un perfil de suministro esencialmente del orden de cero en contraposición con los perfiles adicionados de las formulaciones de liberación inmediata. Un material de retardo de tiempo tal como monoestearato de glicerol o estearato de glicerol también puede ser utilizado. Las composiciones orales pueden incluir vehículos, excipientes y diluyentes estándares, tales como estearato de magnesio, sacarina sódica, celulosa, carbonato de magnesio, lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón, goma acacia, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidinona, agua, jarabe y metil celulosa, las formulaciones pueden incluir adicionalmente agentes lubricantes, tales como talco, estearato de magnesio, aceite mineral, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes de suspensión, agentes conservantes tales como metil- y propilhidroxibenzoatos. Dichos vehículos son preferentemente de grado farmacéutico. Los compuestos y las composiciones oralmente administrados de la invención pueden incluir opcionalmente uno o más agentes edulcorantes, tales como fructosa, aspartamo o sacarina; uno o más agentes saborizantes, tales como menta peperina, aceite de gaulteria, o cereza; o uno o más agentes colorantes para brindar una preparación farmacéuticamente aceptable al paladar.
- Un régimen de dosificación terapéuticamente efectivo para el tratamiento de un trastorno o afección particular dependerá de su naturaleza y severidad, y puede ser determinado mediante técnicas clínicas estándares de acuerdo con el juicio de un practicante médico. Asimismo, los ensayos *in vitro* o *in vivo* se pueden usar para ayudar a identificar las dosis óptimas. Por supuesto, la cantidad de un compuesto de la invención que constituye una dosis terapéuticamente efectiva también depende de la vía de administración. En general, los rangos de dosis adecuados para administración oral son de aproximadamente 0,001 miligramos a aproximadamente 20 miligramos de un compuesto de la invención por kilogramo de peso corporal por día; preferentemente, aproximadamente 0,7 miligramos a aproximadamente 6 miligramos, más preferentemente, aproximadamente 1,5 miligramos a aproximadamente 4,5 miligramos. En una forma de realización preferida, un mamífero, preferentemente, un humano recibe una dosis oral de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1000 mg de un compuesto de la invención por día; más preferentemente, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 300 mg por día, o aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg en dosis únicas o divididas. Las cantidades de dosis descritas en la presente se refieren a las cantidades totales administradas; es decir, si se administra más de un compuesto de la invención, las dosis preferidas corresponden a la cantidad total de los compuestos de la invención administrados. Las composiciones orales preferentemente contienen 10% a 95% de un compuesto de la invención en peso. Las formas de dosis orales unitarias preferidas incluyen píldoras, comprimidos y cápsulas; más preferentemente cápsulas. Típicamente, dichas formas de dosis unitarias contienen aproximadamente 0,01 mg, 0,1 mg, 1 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg, o 500 mg de un compuesto de la invención, preferentemente, desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 200 mg de compuesto por dosis unitaria.
- En otra forma de realización, los compuestos y las composiciones de la invención se pueden administrar parenteralmente (por ejemplo, mediante vía intramuscular, intratecal, intravenosa e intraarterial), preferentemente, intravenosa. Típicamente, los compuestos y las composiciones de la invención para la administración intravenosa son soluciones en vehículos acuosos isotónicos estériles, tales como agua, solución salina, solución de Ringer, o solución de dextrosa. Cuando sea necesario, las composiciones también pueden incluir un agente solubilizador. Las composiciones para administración intravenosa pueden incluir opcionalmente un anestésico local tal como lignocaína para facilitar el dolor en el sitio de la inyección. Para la administración intravenosa, los compuestos y las composiciones de la invención se pueden suministrar como un polvo estéril, liofilizado en seco, o concentrado libre de agua en un recipiente herméticamente sellado, tal como ampolla o bolsita, en donde el recipiente indica la cantidad de agente activo. Dicho polvo o concentrado luego se diluye con un medio acuoso apropiado antes de la administración intravenosa. Una ampolla de agua estéril, solución salina u otro medio acuoso apropiado puede estar provista del polvo o concentrado para dilución antes de la administración, o las composiciones pueden ser suministradas en forma premezclada, lista para administración. Cuando un compuesto o una composición de la invención ha de ser administrada mediante infusión intravenosa, se puede dispersar, por ejemplo, con una botella de infusión que contiene agua estéril de grado farmacéutico, solución salina, u otro medio adecuado.
- La administración rectal puede ser efectuada a través del uso de supositorios formulados a partir de portadores convencionales tales como manteca de cacao, aceites vegetales modificados y otras bases grasas. Los supositorios se pueden formular mediante métodos ampliamente conocidos usando formulaciones muy conocidas; por ejemplo, ver *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Alfonso R. Gennaro ed., Mack Publishing Co. Easton, PA, 19na ed., 1995, pág. 1591-1597.
- Para formular y administrar las formas de dosis tópicas, los medios de suministro transdérmico e intradérmico ampliamente conocidos, tales como lociones, cremas y ungüentos y los dispositivos de suministro transdérmicos, tales como parches, pueden ser utilizados (Ghosh, T.K.; Pfister, W.R.; Yum, S.I. *Transdermal and Topical Drug Delivery Systems*, Interpharm Press, Inc. p. 249-297). Por ejemplo, un diseño de parche de tipo reservorio puede comprender una película de refuerzo revestida con un adhesivo, y un compartimiento de reservorio que comprende un compuesto o una composición de la invención, es decir, separado de la piel, por una membrana semipermeable (por ejemplo, Patente Estadounidense 4.615.699). La capa de refuerzo revestida con adhesivo se extiende alrededor de las fronteras del reservorio para formar un sello concéntrico con la piel y sostener el reservorio adyacente a la piel.

Los formas de dosificación a través de la mucosa de acuerdo con la invención incluyen, pero no se limitan a, soluciones

oftálmicas, sprays y aerosoles, u otras formas conocidas para la persona versada en la técnica. Ver, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18va eds., Mack Publishing, Easton PA (1990); e *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*, 4ta ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985). Las formas de dosis adecuadas para tratar los tejidos de la mucosa dentro de la cavidad oral se pueden formular como enjuagues bucales o como geles orales. En una forma de realización, el aerosol comprende un portador. En otra forma de realización, el aerosol está libre de portadores.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar directamente a los pulmones mediante inhalación. Para la administración mediante inhalación, es posible suministrar un compuesto de la invención de manera conveniente a los pulmones mediante un número de diferentes dispositivos. Por ejemplo, un inhalador de dosis medidas (MDI, por sus siglas en inglés *Metered Dose Inhaler*) que utiliza cartuchos que contienen un propelente de baja ebullición adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado se pueden usar para suministrar un compuesto de la fórmula I directamente al pulmón. Los dispositivos de MDI están disponibles a través de numerosos proveedores tales como 3M Corporation, Aventis, Boehringer Ingelheim, Forest Laboratories, Glaxo-Wellcome, Schering Plough y Vectura.

Alternativamente, un dispositivo inhalador de polvo seco (DPI, por sus siglas en inglés *Dry Powder Inhaler*) se puede usar para administrar un compuesto de la invención a los pulmones (Ver, por ejemplo, Raleigh *et al.*, *Proc. Amer. Assoc. Cancer Research Annual Meeting*, 1999, 40, 397). Los dispositivos DPI usan típicamente un mecanismo tal como una ráfaga de gas para crear una nube de polvo seco dentro de un recipiente, que puede entonces ser inhalado por el paciente. Los dispositivos de DPI también son ampliamente conocidos en la técnica, y se pueden adquirir a través de un número de vendedores que incluyen, por ejemplo, Fisons, Glaxo-Wellcome, Inhale Therapeutic Systems, ML Laboratories, Qdose y Vectura. Una variación popular es el sistema de DPI de dosis múltiples (MDDPI, por sus siglas en inglés *Multiple Dose DPI*), que permite el suministro de más de una dosis terapéutica. Los dispositivos MDDPI se encuentran disponibles a través de compañías tales como AstraZeneca, GlaxoWellcome, IVAX, Schering Plough, SkyePharma y Vectura. Por ejemplo, se pueden formular cápsulas y cartuchos de gelatina para uso en un inhalador o insuflador que contienen una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón para estos sistemas.

Otro tipo de dispositivo que se puede usar para suministrar un compuesto de la invención al pulmón es un dispositivo de spray líquido suministrado, por ejemplo, mediante Aradigm Corporation. Los sistemas de spray líquido usan orificios de boquillas extremadamente pequeños para atomizar las formulaciones de fármacos líquidas que luego pueden ser inhaladas directamente al pulmón.

En una forma de realización preferente, se usa un dispositivo nebulizador para suministrar un compuesto de la invención al pulmón. Los nebulizadores crean aerosoles a partir de formulaciones de fármacos líquidas al usar, por ejemplo, energía ultrasónica para formar partículas finas que pueden ser fácilmente inhaladas (Ver, por ejemplo, Verschoile *et al.*, *British J. Cancer*, 1999, 80, Suppl 2, 96). Los ejemplos de nebulizadores incluyen dispositivos suministrados mediante Sheffield/Systemic Pulmonary Delivery Ltd. (Ver, Armer *et al.*, Pat. U.S. No. 5.954.047; van der Linden *et al.*, Pat. U.S. No. 5.950.619; van der Linden *et al.*, Pat. U.S. No. 5.970.974), Aventis y Batelle Pulmonary Therapeutics.

En una forma de realización particularmente preferida, un dispositivo en aerosol electrohidrodinámicos (EHD) se usa para suministrar un compuesto de la invención al pulmón. Los dispositivos en aerosol EHD usan energía eléctrica para atomizar las soluciones o suspensiones de fármacos líquidos (ver, por ejemplo, Noakes *et al.*, Pat. U.S. No. 4.765.539; Coffee, Pat. U.S. No. 4.962.885; Coffee, solicitud PCT, WO 94/12285; Coffee, solicitud PCT, WO 94/14543; Coffee, solicitud PCT, WO 95/26234; Coffee, solicitud PCT, WO 95/26235; Coffee, solicitud PCT, WO 95/32807).

Las propiedades electroquímicas de la formulación que contiene los compuestos de la invención pueden ser parámetros importantes a optimizar cuando se suministra este fármaco a los pulmones con un dispositivo en aerosol EHD y dicha optimización es realizada de manera rutinaria por la persona versada en la técnica. Los dispositivos en aerosol de EHD pueden suministrar más eficientemente los fármacos a los pulmones que las tecnologías de suministro pulmonar existentes. Otros métodos de suministro intra-pulmonar serán conocidos para la persona versada en la técnica y se encuentran dentro del alcance de la invención.

Las formulaciones de fármacos líquidas adecuadas para uso con nebulizadores y dispositivos de spray líquido y dispositivos en aerosol EHD típicamente incluyen un portador farmacéuticamente aceptable. Preferentemente, el portador farmacéuticamente aceptable es un líquido tal como alcohol, agua, polietilenglicol o un perfluorocarbono. Opcionalmente, puede agregarse otro material para alterar las propiedades del aerosol de la solución o suspensión de un compuesto de la invención. Preferentemente, este material es líquido tal como un alcohol, glicol, poliglicol o un ácido graso. Otros métodos para formular la suspensión o solución de fármaco líquido adecuadas para uso en dispositivos en aerosol son conocidos para las personas versadas en la técnica (Ver, por ejemplo, Biesalski, patentes U.S. Ntos. 5.112.598; Biesalski, 5.556.611). También es posible formular un compuesto de la invención en composiciones rectales o vaginales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorios convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Además de las formulaciones descritas previamente, un compuesto de la invención también se puede formular como una preparación de depósito. Dichas formulaciones de acción prolongada se pueden administrar mediante implantación (por ejemplo por vía subcutánea o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. Por lo tanto, por ejemplo, los

compuestos se pueden formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados escasamente solubles; por ejemplo, como una sal escasamente soluble.

En forma alternativa, otros sistemas de suministro farmacéuticos pueden ser empleados. Las liposomas y las emulsiones son ejemplos ampliamente conocidos de vehículos de suministro que se pueden usar para suministrar los compuestos de la invención. Ciertos solventes orgánicos tales como dimetilsulfóxido también se pueden emplear, si bien usualmente a costo de mayor toxicidad. Un compuesto de la invención también se puede suministrar en un sistema de liberación controlada. En una forma de realización, es posible usar una bomba (Sefton, *CRC Crit. Ref Biomed Eng.*, 1987, 14, 201; Buchwald *et al*, *Surgery*, 1980, 88, 507; Saudek *et al*, *N. Engl. J Med*, 1989, 321, 574). En otra forma de realización, es posible usar materiales poliméricos (ver *Medical Applications of Controlled Release*, Langer y Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Fla. (1974); *Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance*, Smolen y Ball (eds.), Wiley, Nueva York (1984); Ranger y Peppas, *J Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.*, 1983, 23, 61; ver también Levy *et al*, *Science* 1985, 228, 190; During *et al*, *Ann. Neurol.*, 1989, 25, 351; Howard *et al.*, 1989, *J. Neurosurg.* 71, 105). En incluso otra forma de realización, se puede colocar un sistema de liberación controlada en proximidad del blanco de los compuestos de la invención, por ejemplo, el pulmón, por lo tanto requiere solamente de una fracción de la dosis sistémica (ver, por ejemplo, Goodson, *in Medical Applications of Controlled Release, supra*, vol. 2, pp. 115 (1984)). Es posible usar otro sistema de liberación controlada (ver por ejemplo Langer, *Science*, 1990, 249, 1527).

Los excipientes adecuados (por ejemplo, portadores y diluyentes) y otros materiales que se pueden usar para brindar las formas de dosificación en la mucosa comprendidas por esta invención son ampliamente conocidos por los versados en las artes farmacéuticas, y dependen del sitio o método particular en que una determinada composición farmacéutica o forma de dosificación será administrada. Con eso en mente, los excipientes típicos incluyen, pero sin limitación, agua, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butano-1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral, y mezclas de ellos, que son no tóxicos y farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de dichos ingredientes adicionales son ampliamente conocidos en la técnica. Ver, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18va eds., Mack Publishing, Easton PA (1990).

El pH de una composición farmacéutica o forma de dosis, o del tejido al cual la composición farmacéutica o forma de dosis se aplica, también se puede ajustar para mejorar el suministro de uno o más ingredientes activos. En forma similar, la polaridad de un portador solvente, su resistencia iónica, o tonicidad, se pueden ajustar para mejorar el suministro. Los compuestos tales como estearatos también se pueden agregar a composiciones farmacéuticas o formas de dosis para alterar ventajosamente la hidrofiliidad o lipofiliidad de uno o más ingredientes activos a fin de mejorar el suministro. Al respecto, los estearatos pueden servir como un vehículo lipídico para la formulación, como agente emulsionante o agente tensioactivo, y como agente potenciador del suministro o agente potenciador de penetración. Diferentes sales, hidratos o solvatos de los ingredientes activos se pueden usar para ajustar adicionalmente las propiedades de la composición resultante.

También se describen los paquetes o kits farmacéuticos que comprenden uno o más recipientes llenos con uno o más compuestos de la invención. A dicho(s) recipiente(s) puede estar opcionalmente asociada una nota en la forma prescrita por un organismo gubernamental que regula la fabricación, el uso o la venta de los productos farmacéuticos o productos biológicos, donde la nota refleja la aprobación por parte del organismo de la fabricación, el uso o la venta para administración humana. En una forma de realización, el kit contiene más de un compuesto de la invención. En otra forma de realización, el kit comprende un compuesto de la invención y otro agente biológicamente activo.

Los compuestos de la invención se analizan preferentemente *in vitro* e *in vivo*, para determinar la actividad terapéutica o profiláctica deseada, antes de su uso en humanos. Por ejemplo, los ensayos *in vitro* se pueden usar para determinar si se prefiere la administración de un compuesto específico de la invención o una combinación de compuestos de la invención. También se puede demostrar que los compuestos y las composiciones de la invención son efectivos y seguros usando sistemas de modelos animales. Otros métodos serán conocidos por la persona versada en la técnica y están dentro del alcance de la invención.

Terapia de combinación

En ciertas formas de realización, un compuesto de la invención se administra a un mamífero, con preferencia, un ser humano en forma concurrente con uno o más agentes terapéuticos diferentes, o con uno o más compuestos de la invención diferentes o con ambos. Por "de forma concurrente" significa que un compuesto de la invención y el otro agente se administran a un mamífero en una secuencia y dentro de un intervalo de tiempo de modo que el compuesto de la invención puede actuar junto con el otro agente para proporcionar un beneficio mayor o sinérgico que si se administraran de otra manera. Por ejemplo, cada componente se puede administrar al mismo tiempo o en forma secuencial en cualquier orden en diferentes puntos de tiempo; sin embargo, si no se administran al mismo tiempo, se deben administrar en forma suficientemente cercana en el tiempo a fin de proporcionar el efecto de tratamiento deseado. Con preferencia, todos los componentes se administran al mismo tiempo, y si no se administran al mismo tiempo, con preferencia, se administran de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 12 horas separadas entre sí.

Cuando se usan en combinación con otros agentes terapéuticos, los compuestos de la invención y el agente terapéutico

5 pueden actuar de modo aditivo o, con más preferencia, sinérgico. En una forma de realización, un compuesto o una composición de la invención se administra de forma concurrente con otro agente terapéutico en la misma composición farmacéutica. En otra forma de realización, un compuesto o una composición de la invención se administra de forma concurrente con otro agente terapéutico en composiciones farmacéuticas diferentes. En otra forma de realización más, un compuesto o una composición de la invención se administran antes o después de la administración de otro agente terapéutico. Debido a que muchos de los trastornos para los cuales los compuestos y las composiciones de la invención son útiles en el tratamiento son trastornos crónicos, una terapia de combinación de la forma de realización involucra la alternancia entre la administración de un compuesto o una composición de la invención y una composición farmacéutica que comprende otro agente terapéutico, por ejemplo, para minimizar la toxicidad asociada con un fármaco particular. En ciertas formas de realización, cuando una composición de la invención se administra de forma concurrente con otro agente terapéutico que potencialmente produce efectos secundarios adversos, pero no limitado a toxicidad, el agente terapéutico se puede administrar ventajosamente a una dosis que se halla por debajo del umbral que induce el efecto adverso. Los agentes terapéuticos adicionales incluyen, pero sin limitación, factores hematopoyéticos de crecimiento, citoquinas, agentes anticáncer, antibióticos, agentes inmunosupresores, esteroides, antihistamínicos, inhibidores de leucotrieno y otros agentes terapéuticos.

15 Los agentes terapéuticos preferidos adicionales incluyen pero sin limitación, Remicade TM, docetaxel, Celecoxib TM, melfalan, dexametasona, esteroides, gemcitabina, cisplatino, temozolomida, etopósido, ciclofosfamida, temodar, carboplatino, procarbazona, gliadel, tamoxifeno, topotecano, metotrexato, Arisa®, TaxolTM, taxotero, fluorouracilo, leucovorina, irinotecano, xeloda, CPT-11, interferón alfa, interferón alfa pegilado, capecitabina, cisplatino, tiotepa, fludarabina, carboplatino, daunorrubicina liposómica, citarabina, doxetaxol, paclitaxel, vinblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbazona, vinorelbina, ácido zoledrónico, palmitronato, biaxin, busulfan, prednisona, bisfosfonato, trióxido de arsénico, PEG INTRON-A, doxilo, vincristina, decadron, doxorrubicina, paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, estramustina, Emtic, sulindac, y etopósido.

25 La invención también comprende mutantes y derivados (por ejemplo, formas modificadas) de proteínas naturales que exhiben in vivo, al menos algo de la actividad farmacológica de las proteínas en las que se basan. Los ejemplos de mutantes incluyen, pero sin limitación, proteínas que tienen uno o más residuos de aminoácidos que difieren de los residuos correspondientes en las formas naturales de las proteínas. También está comprendido por el término "mutantes" las proteínas que carecen de restos carbohidratos normalmente presentes en sus formas naturales (por ejemplo, formas monoglicosiladas). Los ejemplos de derivados incluyen, pero sin limitación, derivados pegilados y proteínas de fusión, tales como proteínas formadas por la fusión de IgG 1 o IgG3 a la proteína o porción activa de la proteína de interés. Ver, por ejemplo, Penichet, M.L. and Morrison, S.L., J. Immunol. Methods 248:91-101 (2001).

30 Las formas recombinantes y mutadas de G-CSF se pueden preparar como se describe en las patentes U.S. Nros. 4.810.643; 4.999.291; 5.528.823; y 5.580.755. Las formas recombinantes y mutadas de GM-CSF se pueden preparar como se describe en las patentes U.S. Nros. 5.391.485; 5.393.870; y 5.229.496. En efecto, las formas recombinantes de G-CSF y GM-CSF se comercializan actualmente en los Estados Unidos para el tratamiento de los síntomas asociados con las quimioterapias específicas. Una forma recombinante de G-CSF conocida como filgrastim se comercializa en los Estados Unidos con la marca registrada NEUPOGEN®, y se indica que disminuye la incidencia de infección, que se manifiesta con neutropenia febril, en pacientes con neoplasias no mieloides que reciben fármacos anticáncer mielosupresores asociados con una incidencia significativa de neutropenia grave con fiebre. Physicians' Desk Reference, 587-592 (56th ed., 2002). Una forma recombinante de GM-CSF conocida como sargramostim se comercializa en los Estados Unidos con la marca registrada LEUKINE®. LEUKINE® está indicado para usar en la quimioterapia de inducción en pacientes adultos mayores con leucemia mieloide aguda (AML) para acortar el tiempo hasta la recuperación de neutrófilos. Physicians' Desk Reference, 1755-1760 (56th ed., 2002). Una forma recombinante de EPO conocida como epoetina alfa se comercializa en los Estados Unidos con la marca registrada EPOGEN®. EPOGEN® se usa para estimular la producción de eritrocitos mediante la estimulación de la división y saturación de los precursores de hematíes comprometidos. Physicians' Desk Reference, 582-587 (56th ed., 2002).

Un factor de crecimiento o citoquina tal como G-CSF, GM-CSF y EPO también se pueden administrar en la forma de una vacuna. Por ejemplo, se pueden usar vacunas que secretan, o causan la secreción de, citoquinas tales como G-CSF y GM-CSF. Ver, por ejemplo, Emens, L.A., et al., Curr. Opinion Mol. Ther. 3(1):77-84 (2001).

50 Los ejemplos de fármacos anticáncer que se pueden usar en las diversas formas de realización de la invención, que incluyen los métodos, regímenes de dosis, cócteles, composiciones farmacéuticas y formas de dosis y kits de la invención, incluyen, pero sin limitación: acivicina; aclarrubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesin; aldesleukin; altretamina; ambomicina; ametantrone acetato; amsacrina; anastrozol; anthramicina; asparaginase; asperlin; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar sódico; bropirimina; busulfan; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carrubicina; carzelesina; cedefingol; celecoxib; clorambucilo; cirolemicina; cisplatino; cladribina; crisnatol mesylato; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazona; dactinomicina; clorhidrato de daunorrubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquona; dacarbazona; docetaxel; doxorrubicina; clorhidrato de doxorrubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflornitina; elsamitrucina; enloplatino; enpromato; epipropidina; clorhidrato de epirubicina; erbulozol; clorhidrato de esorubicina; estramustina; fosfato sódico de estramustina; etanidazol; etopósido; etopósido, fosfato; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida;

- floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flurocitabina; fosquidona; fostriecina sódica; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; hidroxurea; clorhidrato de idarrubicina; ifosfamida; ilmofofina; interleuquina II (que incluye interleuquina II recombinante, o rIL2), interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; interferón alfa-n1; interferón alfa-n3; interferón beta-I a; interferón gamma-I b; iproplatino; irinotecano; clorhidrato de irinotecano; acetato de lanreótida; letrozol; acetato de leuprolida; clorhidrato de liarozol; lometrexol sódico; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maitansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalan; menogarilo; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sódico; metoprina; meturedepa; mitindomida; mitocarcina; mitocromin; mitogillin; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamina; ormaplatino; oxisuran; paclitaxel; pegaspargase; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromano; piposulfano; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; pórfimero sódico; porfiromicina; prednimustina; clorhidrato de procarbazona; puomicina; clorhidrato de puomicina; pirazofurina; riboprina; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simtrazeno; esparfosato sódico; esparsomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalan sódico;
- taxotero; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temoporfina; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de torremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vaporetina; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina; y clorhidrato de zorrubicina. Otros fármacos anticáncer incluyen, pero sin limitación: 20-epi-1,25 dihidroxivitamina D3; 5-etniluracilo; abiraterona; aclarrubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleukina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografolida; inhibidores de angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína 1 morfogénica anti-dorsalizing; antiandrógeno, carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplastona; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina; moduladores del gen de apoptosis; reguladores de apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina desaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetron; azatoxin; azatirosina; derivados de baccatina III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilestaurosporina; derivados beta lactámicos; beta-aletina; betaclamina B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilespermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfofina C; derivados de camptotecina; canaripox IL-2; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; inhibidor derivado de cartílago; carzelesina; inhibidores de caseína quinasa (ICOS); castanospermina; cecropina B;
- cetorelix; clorinas; cloroquinoxalina sulfonamida; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; octofosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina;
- dacliximab; decitabina; dehidrodidemnina B; desloreline; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamilo; diaziquona; didemnina B; dietilnorspermina; dihidro-5-azacitidina; dihidrotaxol; dioxamicina; difenil espiromustina; docetaxel; docosanol; dolasetron; doxiluridina; doxorubicina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebselen; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemeno; emitefur; epirubicina; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrógeno; antagonistas de estrógeno; etanidazol; etopósido, fosfato; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorubicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; texafirina de gadolinio; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatión; hepsulfam; heregulina; hexametilén bisacetamida; hipericina; ácido ibandrónico; idarrubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofofina; ilomastat; imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del receptor del factor de crecimiento tipo insulina; agonistas de interferón; interferones; interleuquinas; iobenguano; yododoxorubicina; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetron; jasplakinolida; kahalalida F; triacetato de lamelarin-N; lanreótida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinano; leptostatina; letrozol; factor inhibidor de leucemia; alfa interferón de leucocitos; leuprolida-i-estrógeno+progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido disacárido lipofílico; compuestos de platino lipofílico; lissoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; loxoribina; lurtotecano; texafirina de lutecio; lisofillina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprocol; maspin; inhibidores de matrilisina; inhibidores de la metaloproteína de matriz; menogarilo; merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; factor de crecimiento de fibroblastos mitotóxica-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; Erbitux, gonadotropina coriónica humana; mopidamol; agente anticáncer mostaza; micaperoxido B; extracto de pared celular de micobacterias; miraporona; N-acetilidinalina; benzamidas N-sustituidas; nafareline; nagrestip; naloxona+pentazocina; napavin; nafterpina; nartograstim; nedaplatino; nemorubicina; ácido neridróico; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante nitrógeno; nitrulina; O6-bencilguanina; octreótida; okicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondasetron; ondasetron; oracina; inductor de citoquina oral; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; paclitaxel; análogos de paclitaxel; derivados de paclitaxel; palauamina; palmitoilrrizoxina; ácido pamidróico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargasa; peldesina; pentosan polisulfato de sodio; pentostatina; pentozol; perflubron; perfosfamida; alcohol perillílico; fenazinomicina; fenilacetato; inhibidores de fosfatasa; picibanilo; clorhidrato de pilocarpina; pirarrubicina; piritrexim; placetina A; placetina

B; inhibidor del activador de plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfímero sódico; porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores de proteasoma; modulador inmune basado en la proteína A; inhibidores de proteína quinasa C; inhibidores de proteína quinasa C, microalgal; inhibidores de proteína tiroxina fosfatasa; inhibidores de fosforilasa de nucleósidos de purina; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de polioxietilen hemoglobina piridoxilada; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetron; inhibidores de ras famesil proteína transferasa; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; retelliptina desmetilada; etidronato de rhenio Re 186; rizoxina; ribozimas; RII retinamida; rohitukina; romurtida; roquinimex; rubiginoneB 1; ruboxil; safingol; saintopina; SarCNU; sarcositol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; inhibidor 1 derivado de senescencia; oligonucleótidos antisentido; inhibidores de transducción de señal; sizofiran; sobuzoxano; borocaptato de sodio; fenilacetato de sodio; solverol; proteína de unión de somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongiastatina 1; escualamina; estipiarnida; inhibidores de estromelina; sulfinosina; antagonista del péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista; suramin; swainsonina; talimustina; metilioduro de tamoxifeno; taumustina; tazaroteno; tecogalan sódico; tegafur; telurapirilio; inhibidores de telomerasa; temporfina; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoietina; mimético de trombopoietina; timalfasina; agonista del receptor de timopoietina; timotrinano; hormona estimulante de tiroideas; etil etiopurpurina de estaño; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; torremifeno; inhibidores de traducción; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetron; turosterida; inhibidores de tirosina quinasa; tirfostinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de uroquinasa; vapreotida; variolina B; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb; y zinostatin estimalámero.

En una forma de realización de la invención, se pueden usar los compuestos de la invención, no solo para tratar directamente el trastorno, sino también para reducir la dosis o toxicidad de otro agente quimioterapéutico. Por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden administrar para reducir toxicidad gastrointestinal asociado con un inhibidor de topoisomerasa, tal como irinotecano.

25 Ensayos biológicos

Los compuestos que tienen actividad inhibidora de PDE 4, TNF- α , y MMP se pueden analizar usando métodos comúnmente conocidos en la técnica que incluyen, pero sin limitación, enzimo inmunoensayo, radioinmunoensayo, inmunoelectroforesis, y marcación de afinidad. Otros ensayos que se pueden utilizar incluyen los ensayos enzimáticos de TNF inducido por LPS y PDE4 y los métodos expuestos en la Publicación de patente internacional Nos. WO MNA00001948.020 01/90076 Al WO 01/34606 Al. PBMC de dadores normales se obtienen por centrifugación por gradiente de densidad Ficoll-Hypaque. Las células se cultivaron en RPMI suplementado con 10% de AB+ suero, L-glutamina 2 mM, penicilina 100 U/mL y estreptomycin 100 mg/mL.

Los compuestos de ensayo se disuelven en dimetilsulfóxido (Sigma Chemical), otras diluciones se preparan en RPMI suplementado. La concentración de dimetilsulfóxido final en presencia o ausencia del fármaco en las suspensiones de PBMC es 0,25% en peso. Los compuestos de ensayo se analizan en diluciones semilogarítmicas a partir de 50 mg/mL. Los compuestos de ensayo se añaden a PBMC (10^6 células/mL) en placas de 96 pocillos una hora antes de la adición de LPS.

Los PBMC (10^6 células/mL) en presencia o ausencia de los compuestos de ensayo se estimulan por el tratamiento con 1 mg/mL de LPS de Salmonella minnesota R595 (List Biological Labs, Campbell, CA). Las células luego se incuban a 37°C durante 18-20 horas. Los sobrenadantes se recolectan y analizan inmediatamente para determinar los niveles de TNF- α o se mantienen congelados a 70°C (durante no más de 4 días) hasta que se analizan.

La concentración de TNF α en el sobrenadante se determina mediante los kits ELISA de TNF α humana (ENDOGEN, Boston, MA) de acuerdo con las direcciones del fabricante.

La fosfodiesterasa se puede determinar en modelos convencionales. Por ejemplo, usando el método de Hill y Mitchell, las células U937 de la línea celular promonocítica humana se cultivan a razón de 1×10^6 células/mL y se recolectan por centrifugación. Un pellet celular de 1×10^9 células se lava con solución salina regulada con fosfato y luego se congeló a -70°C para la purificación posterior o se lisan inmediatamente en buffer de homogenización frío (20 mM de Tris-HCl, pH 7,1, 3 mM de 2-mercaptoetanol, 1 mM de cloruro de magnesio, 0,1 mM de ácido etilenglicolbis-(β -aminoetil éter)-N,N,N',N'-tetraacético (EGTA), 1 μ M de fluoruro de fenilmetilsulfonilo (PMSF), y 1 μ g/ml de leupeptina). Las células se homogenizan con 20 golpes en un homogenizador Dounce y se obtiene el sobrenadante que contiene la fracción citosólica por centrifugación. El sobrenadante luego se carga en una columna Sefacril S-200 equilibrado en buffer de homogenización buffer. La fosfodiesterasa se eluye en el buffer de homogenización a una tasa de aproximadamente 0,5 mL/min y las fracciones se analizan para determinar la actividad de fosfodiesterasa +/- rolipram. Las fracciones que contienen actividad de fosfodiesterasa (sensible a rolipram) se mezclan y alícuotan para el uso posterior.

El ensayo de fosfodiesterasa se lleva a cabo en un volumen total de 100 μ l que contiene varias concentraciones de los compuestos de ensayo, Tris-HCl 50 mM, pH 7,5, cloruro de magnesio 5 mM, y 1 μ M de AMPc del cual 1% fue 3 H AMPc. Las reacciones se incuban a 30°C durante 30 minutos y terminan por ebullición durante 2 minutos. La cantidad de extracto que contiene fosfodiesterasa IV usada para estos experimentos está predeterminada de modo que las reacciones estén dentro del rango lineal y consuman menos de 15% del sustrato total. Después de la terminación de la

reacción, las muestras se enfrían a 4°C y luego se tratan con 10 µl de veneno de serpiente 10 mg/mL durante 15 min a 30°C. El sustrato no usado luego se retira mediante la adición de 200 µl de una resina de intercambio de amonio cuaternario (AG1-X8, BioRad) durante 15 minutos. Luego las muestras se centrifugan a 3000 rpm, 5 min y se toman 50 µl de la fase acuosa para el recuento. Cada punto de dato se lleva a cabo por duplicado y la actividad se expresa como porcentaje de control. La IC₅₀ del compuesto luego se determina a partir de las curvas de dosis-respuesta de un mínimo de tres experimentos independientes.

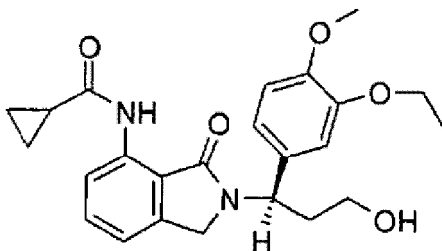
Los siguientes ejemplos se ofrecen a modo de ilustración y no están destinados a limitar el alcance de la invención.

5. Ejemplos, * indica Ejemplos de referencia

Los reactivos y los disolventes usados a continuación se pueden obtener de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, Estados Unidos). Los espectros de ¹H RMN y ¹³C RMN se registraron en un espectrómetro Bruker AC 250 MHz RMN. Los picos significativos se tabulan por orden: desplazamiento químico, multiplicidad (s, singulete; d, doblete; t, triplete; q, cuarteto; m, multiplete; br s, singulete), constante(s) de acoplamiento en Hertz (Hz) y número de protones.

5.1. Ejemplo 1

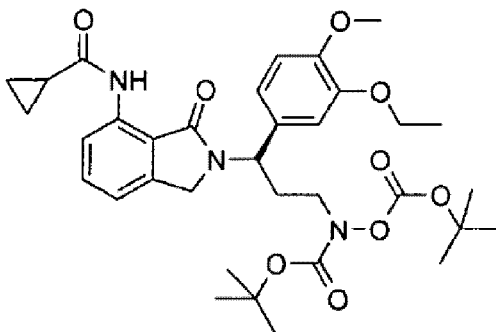
{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-3-hidroxi-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropancarboxílico



Una solución de (3R)-3-amino-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-propan-1-ol (1,1 g, 4,9 mmol), éster metílico del ácido 2-bromometil-6-(ciclopropancarboxil-amino)-benzoico (1,5 g, 4,8 mmol) y trietilamina (0,75 mL, 5,4 mmol) en DMF (10 mL) se calentó a 100 °C durante 18 h. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo se extrajo con acetato de etilo (50 mL) y agua (50 mL). La capa orgánica se lavó con HCl (1 N, 50 mL), salmuera (50 mL) y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó al vacío para dar un aceite. El aceite se agitó en éter (5 mL) y hexano (5 mL) para dar una suspensión. La suspensión se filtró para dar {2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-3-hidroxi-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropancarboxílico en forma de un sólido blanco (1,3 g, 64% de rendimiento): p. f. 103-105 °C; ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,86-0,93 (m, 2H, CH₂), 1,08-1,12 (m, 2H, CH₂), 1,44 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₃), 1,64-1,73 (m, 1H, CH), 2,11-2,32 (dd, J = 4, 9 Hz, 1H, OH), 3,50-3,59 (m, 1H, CHH), 3,74-3,79 (m, 2H, NCHH, CHH), 3,80 (s, 3H, CH₃), 4,06 (q, J = 7 Hz, 2H, CH₂), 4,16 (d, J = 18 Hz, 1H, NCHH), 6,65 (dd, J = 4, 11 Hz, 1H, NCH), 6,83-6,99 (m, 4H, Ar), 7,44 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar), 8,45 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 10,52 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (CDCl₃) δ 8,35, 14,77, 16,22, 33,85, 46,23, 50,52, 55,98, 58,59, 64,55, 111,36, 112,99, 116,77, 116,99, 117,83, 119,77, 130,73, 133,37, 138,05, 141,49, 148,62, 149,25, 170,33, 172,76; anál. calc. para C₂₄H₂₈N₂O₅: C, 67,91; H, 6,65; N, 6,60. Experimental: C, 67,92; H, 6,67; N, 6,37.

5.2. Ejemplo 2 *

(3R)-(ter-Butoxi)-N-{3-[7-(ciclopropilcarbonil-amino)-1-oxoisoindolin-2-il]-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)propil}carbonil-amino (ter-butoxi)formiato

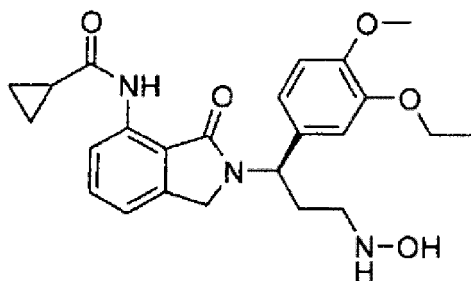


Una solución de (3R)-N-{3-[7-amino-1-oxoisoindolin-2-il]-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)propil}(ter-butoxi)carbonil-amino (ter-

butoxi)formiato (4,1 g, 7,2 mmol), cloruro de ciclopropancarbonilo (0,80 mL, 8,8 mmol) y trietilamina (1,3 mL, 9,3 mmol) en THF (20 mL) se calentó a reflujo durante 2 h. La solución se extrajo con acetato de etilo (100 mL) e hidrógeno-carbonato de sodio (sat., 50 mL). La capa orgánica se lavó con hidrógeno-carbonato de sodio (sat., 50 mL), salmuera (50 mL) y se secó sobre MgSO_4 . El disolvente se eliminó al vacío para dar (3R)-(ter-Butoxi)-N-{3-[7-(ciclopropilcarbonilamino)-1-oxoisindolin-2-il]-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)propil}carbonilamino (ter-butoxi)formiato en forma de un sólido blanco (4,4 g, 95% de rendimiento): p. f. 153-155 °C; ^1H RMN (CDCl_3) δ 0,84-0,92 (m, 2H, CH_2), 1,06-1,13 (m, 2H, CH_2), 1,42 (s, 9H, 3 CH_3), 1,43 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_3), 1,50 (s, 9H, 3 CH_3), 1,65-1,73 (m, 1H, CH), 2,38-2,48 (m, 2H, CH_2), 3,61-3,73 (m, 2H, CH_2), 3,85 (s, 3H, CH_3), 4,03 (d, J = 18 Hz, 1H, NCHH), 4,04 (q, J = 7 Hz, 2H, CH_2), 4,33 (d, J = 18 Hz, 1H, NCHH), 5,47 (t, J = 7 Hz, 1H, NCH), 6,81-7,00 (m, 4H, Ar), 7,42 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar), 8,42 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 10,61 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 8,21, 14,76, 16,16, 27,58, 28,03, 29,14, 46,21, 47,93, 52,21, 55,96, 58,45, 64,54, 82,57, 85,01, 111,45, 112,58, 116,73, 117,54, 117,67, 119,37, 131,36, 133,08, 138,02, 141,39, 148,59, 149,12, 152,21, 154,61, 169,50, 172,70; anál. calc. para $\text{C}_{34}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_9$: C, 63,83; H, 7,09; N, 6,57. Experimental: C, 63,84; H, 7,03; N, 6,44.

5.3. Ejemplo 3

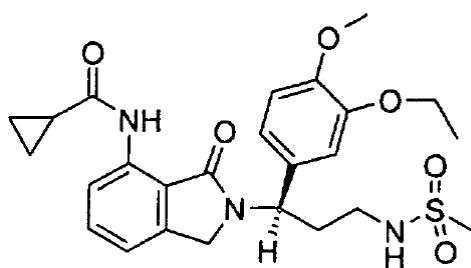
{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-3-hidroxiamino-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida de ácido (1R)-ciclopropancarboxílico



Una solución de (3R)-(ter-Butoxi)-N-{3-[7-(ciclopropilcarbonilamino)-1-oxoisindolin-2-il]-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)propil}carbonilamino (ter-butoxi)formiato (4,1 g, 6,4 mmol) en cloruro de metileno (20 mL) y ácido trifluorometilacético (9 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. El disolvente se eliminó al vacío para dar un aceite amarillo. El aceite se extrajo con acetato de etilo (50 mL) e hidrógeno-carbonato de sodio (sat, 50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 mL) y se secó sobre MgSO_4 . El disolvente se eliminó al vacío para dar un aceite. El aceite se suspendió en éter (15 mL) para dar una suspensión. La suspensión se filtró para dar {2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-3-hidroxiamino-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (3R)-ciclopropancarboxílico en forma de un sólido blanco (2,1 g, 75% de rendimiento): p. f. 136-138 °C; ^1H RMN (CDCl_3) δ 0,84-0,91 (m, 2H, CH_2), 1,06-1,14 (m, 2H, CH_2), 1,43 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_3), 1,64-1,71 (m, 1H, CH), 2,23-2,45 (m, 2H, CH_2), 2,99 (t, J = 7 Hz, 2H, CH_2), 3,85 (s, 3H, CH_3), 3,95 (d, J = 16 Hz, 1H, NCHH), 4,06 (q, J = 7 Hz, 2H, CH_2), 4,26 (d, J = 16 Hz, 1H, NCHH), 5,57 (dd, J = 6, 10 Hz, 1H, NCH), 6,81-6,99 (m, 4H, Ar), 7,41 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar), 8,42 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 10,57 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 8,27, 14,77, 16,19, 28,83, 45,79, 50,40, 51,49, 55,96, 64,57, 111,44, 112,84, 116,73, 117,39, 117,73, 119,52, 131,27, 133,13, 137,99, 141,36, 148,62, 149,18, 169,55, 172,72; anál. calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5$: C, 65,59; H, 6,65; N, 9,56. Experimental: C, 65,30; H, 6,63; N, 9,21.

5.4. Ejemplo 4 *

{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-3-metansulfonilamino-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropancarboxílico

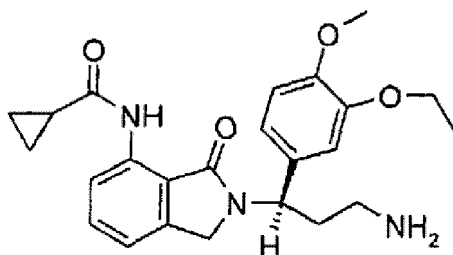


A una solución de {2-[3-amino-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropancarboxílico (0,45 g, 1,1 mmol) y trietilamina (0,3 mL, 2 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) se añadió cloruro de metansulfonilo (0,10 mL, 1,3 mmol) a 0 °C. Después de 3 h, la mezcla se extrajo con cloruro de metileno (20 mL) y agua (20 mL). La capa orgánica se lavó con HCl (1 N, 20 mL), hidrógeno-carbonato de sodio (sat., mL), salmuera

(20 mL) y se secó sobre MgSO_4 . El disolvente se eliminó al vacío para dar un sólido, que se purificó por cromatografía (gel de sílice) para dar {2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-3-metansulfonilamino-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropanocarboxílico en forma de un sólido blanco (320 mg, 58% de rendimiento): p. f. 93-95 °C; ^1H RMN (CDCl_3) δ 0,89-0,93 (m, 2H, CH_2), 1,08-1,10 (m, 2H, CH_2), 1,42 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_3), 1,65-1,72 (m, 1H, CH), 2,27-2,32 (m, 2H, CH_2), 2,94 (s, 3H, CH_3), 2,97-3,06 (m, 1H, CHH), 3,85 (s, 3H, CH_3), 3,50 (d, J = 17 Hz, 1H, NCHH), 4,04 (q, J = 7 Hz, 2H, CH_2), 4,18 (d, J = 17 Hz, 1H, NCHH), 5,51 (dd, J = 6, 9 Hz, 1H, NCH), 5,60-5,62 (m, 1H, NH), 6,81-6,99 (m, 4H, Ar), 7,42 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar), 8,42 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 10,47 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 8,35, 14,76, 16,19, 32,26, 40,24, 40,65, 46,05, 51,12, 55,98, 64,63, 111,50, 112,83, 116,86, 116,94, 117,84, 119,64, 130,31, 133,43, 138,02, 141,44, 148,72, 149,41, 170,07, 172,72; anál. calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6\text{S} + 0,35 \text{ H}_2\text{O}$: C, 59,12; H, 6,29; N, 8,27, H_2O 1,26. Experimental: C, 59,42; H, 6,16; N, 8,05, H_2O 1,24.

5.5. Ejemplo 5

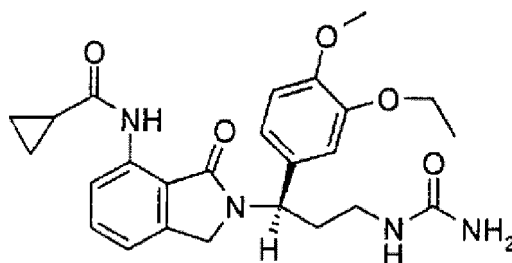
{2-[3-amino-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropanocarboxílico



A una solución de trifenilfosfina (1,4 g, 5,2 mmol), {2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-3-hidroxi-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropanocarboxílico (1,5 g, 3,4 mmol) y [(terbutoxi)carbonilamino]formiato de terbutilo (2,3 g, 10 mmol) en THF (15 mL) se añadió una solución de DEAD (1 mL, 5,1 mmol) en THF (10 mL) a temperatura ambiente. Después de 1,5 h, el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice) para dar (N-{(3R)-3-[7-(ciclopropilcarbonilamino)-1-oxoisindolin-2-il]-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)propil}(ter-butoxi)carbonilamino)formiato de (3R)-ter-butilo en forma de un aceite (2,4 g). El aceite en ácido trifluoroacético (5 mL) y cloruro de metileno (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. El disolvente se eliminó al vacío para dar un aceite. El aceite se agitó en éter (10 mL) para dar una suspensión. La suspensión se filtró para dar {2-[3-amino-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropanocarboxílico, sal CF_3COOH , en forma de un sólido blanco (1,1 g, 57% de rendimiento). p. f. 169-171 °C; ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0,89-0,94 (m, 4H, 2CH_2), 1,31 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_3), 1,72-1,79 (m, 1H, CH), 2,31-2,41 (m, 2H, CH_2), 2,80-2,82 (m, 2H, CH_2), 3,74 (s, 3H, CH_3), 3,99-4,09 (m, 3H, CH_2 , NCHH), 4,53 (d, J = 18 Hz, 1H, NCHH), 5,35 (dd, J = 6, 9 Hz, 1H, NCH), 6,91-6,99 (m, 3H, Ar), 7,19 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 7,51 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar), 7,80 (br. s, 3H, NH_3), 8,23 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 10,54 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,78, 14,70, 15,48, 29,20, 36,69, 45,99, 51,58, 55,49, 63,84, 112,01, 112,35, 116,91, 117,19, 117,59, 119,59, 130,87, 132,89, 136,98, 142,32, 148,05, 148,74, 168,55, 171,69; anál. calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4 + 1,2 \text{ CF}_3\text{COOH}$: C, 56,59; H, 5,43; N, 7,50. Experimental: C, 56,65; H, 5,39; N, 7,26.

5.6. Ejemplo 6 *

(2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-3-ureido-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il)-amida del ácido (1R)-ciclopropanocarboxílico

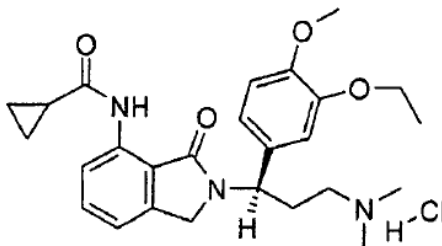


A una solución de {2-[3-amino-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropanocarboxílico, sal de CF_3COOH (0,40 g, 0,74 mmol) en HCl (10 mL, 0,5 M) se añadió una solución de cianato de potasio (240 mg, 3 mmol) en agua (3 mL). La suspensión se calentó a 50 °C durante la noche. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL) y agua (20 mL). La capa orgánica se lavó con HCl (1 N, 50 mL), salmuera (50 mL) y se secó sobre MgSO_4 . El disolvente se eliminó al vacío para dar un sólido, que se purificó por HPLC preparativa para dar (2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-3-ureido-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il)-amida del ácido (1R)-ciclopropanocarboxílico en forma de un sólido blanco (220 mg, 65% de rendimiento): p. f. 162-164 °C; ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0,88 (d, J = 6 Hz, 4H, 2CH_2), 1,31 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_3), 1,72-1,79 (m, 1H, CH), 2,11-2,23 (m, 2H, CH_2), 2,90-2,99 (m,

2H, CH₂), 3,73 (s, 3H, CH₃), 3,93-4,13 (m, 3H, NCHH, CH₂), 4,57 (d, J = 17 Hz, 1H, NCHH), 5,28 (t, J = 9 Hz, 1H, NH), 5,48 (s, 2H, NH₂), 6,01 (t, J = Hz, 1H, NCH), 6,88-6,94 (m, 3H, Ar), 7,17 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 7,48 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar), 8,22 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 10,59 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 7,75, 14,72, 15,48, 31,97, 36,81, 45,89, 51,74, 55,45, 63,78, 111,97, 112,34, 116,79, 117,33, 117,52, 119,67, 131,93, 132,68, 136,95, 142,29, 147,96, 148,46, 159,69, 168,27, 171,68; anál. calc. para C₂₅H₃₀N₄O₅ + 0,6 H₂O: C, 62,91; H, 6,59; N, 11,74, H₂O 2,26. Experimental: C, 62,60; H, 6,32; N, 11,56, H₂O 1,20.

5.7. Ejemplo 7

Clorhidrato de {2-[3-dimetilamino-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropancarboxílico



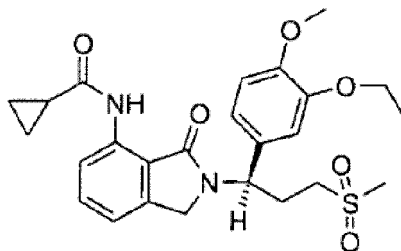
10

Una mezcla de {2-[3-amino-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropancarboxílico, sal de CF₃COOH (0,56 g, 1,0 mmol), Pd/C (150 mg) y formaldehído (400 mg, 5 mmol) en metanol (40 mL) se agitó bajo hidrógeno (50 psi) durante la noche. La suspensión se filtró a través de un taco de Celite. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo se extrajo con cloruro de metileno (50 mL) e hidrógeno-carbonato de sodio (sat., 50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 mL) y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó al vacío para dar un sólido, que se purificó por HPLC preparativa para dar clorhidrato de {2-[3-dimetilamino-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropancarboxílico en forma de un sólido blanco (220 mg, 44% de rendimiento): p. f. 119-121 °C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 0,88 (d, J = 6 Hz, 4H, 2CH₂), 1,32 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₃), 1,73-1,79 (m, 1H, CH), 2,42-2,59 (m, 2H, CH₂), 2,76 (s, 3H, CH₃), 2,78 (s, 3H, CH₃), 3,02-3,10 (m, 2H, CH₂), 3,74 (s, 3H, CH₃), 3,99-4,06 (m, 3H, NCHH, CH₂), 4,59 (d, J = 17 Hz, 1H, NCHH), 5,32 (dd, J = 5, 10 Hz, 1H, NH), 6,96 (brs, 3H, Ar), 7,19 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 7,51 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar), 8,23 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 10,46 (brs, 1H, HCl) 10,54 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 7,79, 14,71, 15,47, 25,86, 42,00, 42,05, 45,72, 51,54, 54,07, 55,49, 63,89, 111,96, 122,29, 116,88, 117,22, 117,61, 119,75, 130,64, 132,85, 136,99, 142,37, 148,07, 148,75, 168,42, 171,72; anál. calc. para C₂₆H₃₄N₃O₄Cl + 1 H₂O: C, 61,71; H, 7,17; N, 8,30, Cl, 7,01, H₂O 3,56. Experimental: C, 61,85; H, 7,26; N, 7,99, Cl, 7,51, H₂O 3,36.

25

5.8. Ejemplo 8 *

{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-3-metansulfonil-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropancarboxílico



A una solución de trifenilfosfina (0,63 g, 2,4 mmol) en THE (10 mL) se añadió DIAD (0,47 mL, 2,4 mmol) a 0 °C. Después de 10 min, se añadió {2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-3-hidroxi-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropancarboxílico (0,93 mL, 2,2 mmol) en forma de un sólido. Después de 5 min, se añadió tiometóxido de sodio (180 mg, 2,6 mmol). Después de 20 min, el baño frío se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. A la mezcla se añadió agua (15 mL), metanol (15 mL) y oxona (5,4 g, 8,8 mmol) y se mantuvo durante 16 h. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (100 mL) y agua (50 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó al vacío para dar un sólido. El sólido se purificó por HPLC preparativa para dar {2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-3-metansulfonil-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropancarboxílico en forma de un sólido blanco (50 mg, 5% de rendimiento): p. f. 148-150 °C; ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,89-0,94 (m, 2H, CH₂), 1,10-1,13 (m, 2H, CH₂), 1,46 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₃), 1,65-1,73 (m, 1H, CH), 2,60-2,69 (m, 2H, CH₂), 2,96 (s, 3H, CH₃), 3,02-3,22 (m, 2H, CH₂), 3,87 (s, 3H, CH₃), 3,99 (d, J = 17 Hz, 1H, NCHH), 4,07 (q, J = 7 Hz, 2H, CH₂), 4,30 (d, J = 17 Hz, 1H, NCHH), 5,48 (t, J = 8 Hz, 1H, NCH), 6,84-7,02 (m, 4H, Ar), 7,46 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar), 8,45 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 10,49 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (CDCl₃) δ 8,30, 14,75, 16,19, 23,78, 41,24, 45,95, 51,99, 53,01, 56,00, 64,65, 111,60,

30

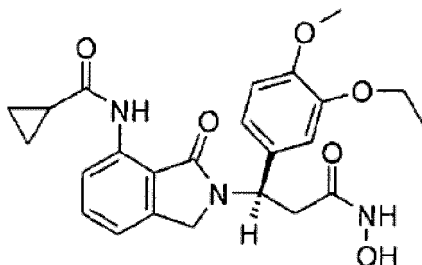
35

40

112,37, 116,88, 117,00, 117,89, 119,46, 129,82, 133,52, 138,09, 141,29, 148,87, 149,55, 169,79, 172,66; anál. calc. para $C_{25}H_{30}N_2O_6S_1$: C, 61,71; H, 6,21; N, 5,76. Experimental: C, 61,33; H, 6,19; N, 5,59.

5.9. Ejemplo 9

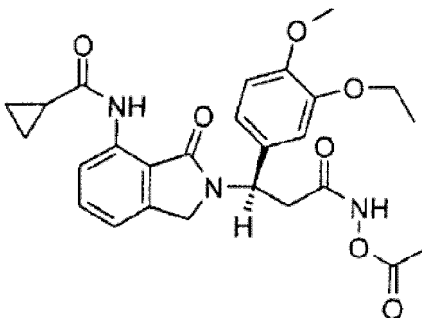
5 {2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-hidroxycarbamoil-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-amida del ácido (1R)-ciclopropancarboxílico



Una solución de ácido (1R)-3-[7-(ciclopropancarbonil-amino)-1-oxo-1,3-dihidroisoindol-2-il]-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-propiónico (300 mg, 0,68 mmol) y CDI (130 mg, 0,81 mmol) en THF (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla se añadió hidroxilamina HCl (69 mg, 1 mmol) y se mantuvo durante la noche. Se añadió agua (20 mL) a la mezcla. La suspensión se filtró para dar {2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-hidroxycarbamoil-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-amida del ácido (1R)-ciclopropancarboxílico en forma de un sólido blanco (220 mg, 71% de rendimiento): p. f. 160-162 °C; 1H RMN (DMSO- d_6) δ 0,88-0,92 (m, 4H, 2CH₂), 1,31 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₃), 1,72-1,81 (m, 1H, CH), 2,85 (d, J = 8 Hz, 2H, CH₂), 3,73 (s, 3H, CH₃), 4,01 (q, J = 7 Hz, 2H, CH₂), 4,16 (d, J = 18 Hz, 1H, NCHH), 4,57 (d, J = 18 Hz, 1H, NCHH), 5,68 (t, J = 8 Hz, 1H, NCH), 6,86-6,95 (m, 3H, Ar), 7,19 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 7,49 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar), 8,22 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 8,83 (s, 1H, OH), 10,56 (s, 1H, NH), 10,58 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 7,77, 14,72, 15,47, 35,03, 46,44, 51,33, 55,48, 63,81, 111,93, 112,16, 116,81, 117,38, 117,51, 119,37, 131,45, 132,74, 136,96, 142,21, 147,94, 148,55, 165,93, 167,97, 171,11; anál. calc. para $C_{24}H_{27}N_3O_6$: C, 63,57; H, 6,00; N, 9,27. Experimental: C, 63,24; H, 5,69; N, 8,91.

5.10. Ejemplo 10

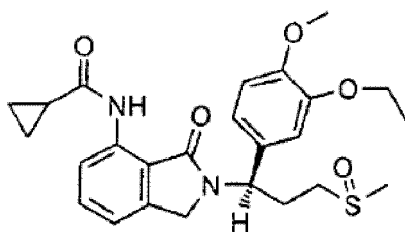
20 {2-[2-acetoxycarbamoil-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-amida del ácido (1R)-ciclopropancarboxílico



Una solución de {2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-hidroxycarbamoil-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-amida del ácido (1R)-ciclopropancarboxílico y anhídrido acético (0,09 mL, 1 mmol) en acetonitrilo/cloruro de metileno (6 mL cada uno) se agitó a temperatura ambiente durante 21 h. Se añadieron éter (10 mL) y hexano (10 mL) para dar una suspensión. La suspensión se filtró para dar {2-[2-acetoxycarbamoil-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-amida del ácido (1R)-ciclopropancarboxílico en forma de un sólido blanco (270 mg, 63% de rendimiento): p. f. 140-142 °C; 1H RMN (DMSO- d_6) δ 0,88-0,92 (m, 4H, 2CH₂), 1,30 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₃), 1,75-1,81 (m, 1H, CH), 2,09 (s, 3H, CH₃), 3,02-3,07 (m, 2H, CH₂), 3,73 (s, 3H, CH₃), 4,01 (q, J = 7 Hz, 2H, CH₂), 4,18 (d, J = 18 Hz, 1H, NCHH), 4,60 (d, J = 18 Hz, 1H, NCHH), 5,67 (t, J = 8 Hz, 1H, NCH), 6,86-6,95 (m, 3H, Ar), 7,18 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 7,49 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar), 8,23 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 10,54 (s, 1H, NH), 11,86 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 7,79, 14,70, 15,46, 17,95, 17,95, 34,55, 46,53, 51,06, 55,44, 63,76, 111,87, 111,99, 116,77, 117,29, 117,47, 119,23, 131,17, 132,74, 136,94, 142,25, 147,92, 148,52, 166,48, 168,02, 168,32, 171,70; anál. calc. para $C_{26}H_{29}N_3O_7 + 0,1 H_2O$: C, 62,79; H, 5,92; N, 8,45, H₂O, 0,36. Experimental: C, 62,44; H, 5,82; N, 8,37, H₂O, 0,30.

5.11. Ejemplo 11 *

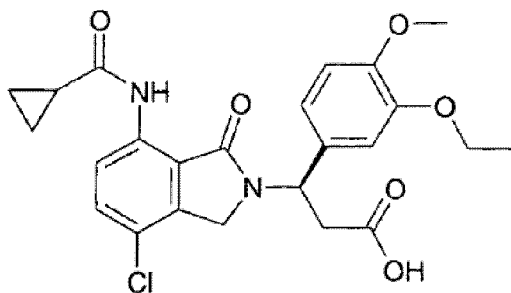
{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-3-metansulfinil-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-amida del ácido (3R)-ciclopropancarboxílico



A una solución de {2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-3-hidroxi-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropanecarboxílico (5,7 g, 13 mmol), trifenilfosfina (7,1 g, 2,4 mmol) y ácido tioacético (2,2 mL, 31 mmol) en THF (50 mL) se añadió una solución de DIAD (5,5 mL, 28 mmol) en THF (50 mL) a temperatura ambiente. Después de 4 h, se añadió metanol (5 mL) a la solución. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía para dar S-[3-[7-(ciclopropanecarbonil-amino)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-propil]éster del ácido (3R)-tioacético (5,1 g, 79% de rendimiento). A una solución de S-[3-[7-(ciclopropanecarbonil-amino)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-propil]éster del ácido (3R)-tioacético (5,0 g, 10 mmol) y yoduro de metilo (0,8 mL, 13 mmol) en metanol (40 mL) se añadió una solución de hidróxido de sodio (5 N, 4,2 mL, 21 mmol) a temperatura ambiente. Después de 2 h, a la mezcla se añadió agua (40 mL), cloruro de metileno (20 mL) y oxona (18 g, 29 mmol) y se mantuvo durante 1,5 h. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (100 mL) y agua (50 mL). La capa orgánica se lavó con Na₂S₂O₃ (10% 50 mL), salmuera (50 mL) y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice) para dar {2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-3-metansulfinilpropil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (3R)-ciclopropanecarboxílico en forma de un sólido blanco (320 mg, 6% de rendimiento): p. f. 122-125 °C; ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,86-0,93 (m, 2H, CH₂), 1,08-1,14 (m, 2H, CH₂), 1,45 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₃), 1,63-1,72 (m, 1H, CH), 2,58 y 2,59 (2s, 3H, CH₃), 2,60-2,82 (m, 4H, CH₂CH₂), 3,86 (s, 3H, CH₃), 3,97 (d, J = 17 Hz, 1H, NCHH), 4,06 (q, J = 7 Hz, 2H, CH₂), 4,31 y 4,35 (2 grupos de d, J = 17 Hz, 1H, NCHH), 5,50-5,59 (m, 1H, NCH), 6,84-7,02 (m, 4H, Ar), 7,41-7,48 (m, 1H, Ar), 8,43 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 10,54 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (CDCl₃) δ 8,28, 14,76, 16,18, 24,28, 24,76, 38,95, 45,71, 45,89, 51,22, 51,42, 53,07, 53,63, 55,99, 64,64, 111,54, 112,49, 116,89, 117,19, 117,80, 119,54, 130,38, 130,48, 133,37, 138,04, 141,36, 148,77, 149,40, 169,79, 169,82, 172,66; anál. calc. para C₂₅H₃₀N₂O₅S + 0,8 H₂O: C, 61,93; H, 6,57; N, 5,78; H₂O, 2,97. Experimental: C, 61,63; H, 6,62; N, 5,61; H₂O, 2,19.

5.12. Ejemplo 12

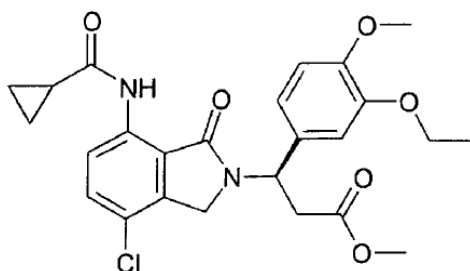
Ácido (3R)-3-[4-cloro-7-(ciclopropanecarbonil-amino)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-propiónico



A una solución de éster metílico de ácido (3R)-3-[4-cloro-7-(ciclopropanecarbonil-amino)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-propiónico (3,0 g, 6,2 mmol) en THF (60 ml) se añadió NaOH (10 N, 1,2 ml, 12 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A ello se añadió agua (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). La capa acuosa se acidificó por HCl concentrado hasta pH = 6. La mezcla turbia resultante se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). La capa orgánica se lavó con agua (30 ml x 2), salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar ácido (3R)-3-[4-cloro-7-(ciclopropanecarbonil-amino)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-propiónico en forma de un sólido blanco (2,8 g, 99%): p. f. 118-120 °C; ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,86-0,91 (m, 2H, c-CH₂), 1,05-1,11 (m, 2H, c-CH₂), 1,45 (t, J = 7,0 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1,65-1,70 (m, 1H, c-CH), 3,13 (dd, J = 6, 15 Hz, 1H, CHH), 3,23 (dd, J = 10, 15 Hz, 1H, CHH), 3,86 (s, 3H, OCH₃), 4,00-4,11 (m, 3H, NCHH + OCH₂CH₃), 4,32 (d, J = 18 Hz, 1H, NCHH), 5,80-5,86 (m, 1H, CHN), 6,83-6,92 (m, 3H, Ar), 7,35 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar), 8,41 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar), 10,39 (s, 1H, NHCO). ¹³C RMN (CDCl₃): δ 8,4, 8,5, 14,7, 16,1, 36,7, 45,9, 51,8, 55,9, 64,6, 111,5, 112,4, 118,9, 119,0, 119,8, 121,9, 130,1, 132,9, 136,7, 139,0, 148,7, 149,5, 168,7, 172,8, 173,8; anál. calc. para C₂₄H₂₅ClN₂O₆ + 0,37 H₂O: C, 60,11; H, 5,41; N, 5,84. Experimental: C, 60,11; H, 5,25; N, 5,64, H₂O, 1,40.

5.13. Ejemplo 13

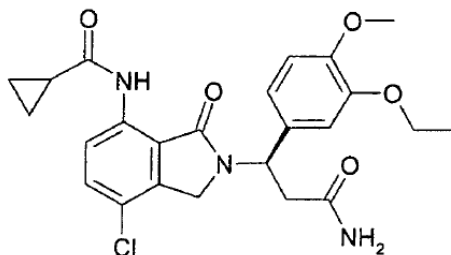
Éster metílico del ácido (3R)-3-[4-cloro-7-(ciclopropanecarbonil-amino)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-propiónico



A una solución de éster metílico del ácido (3R)-3-amino-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-propiónico (3,0 g, 8,7 mmol) en DMF (25 ml) se añadió éster metílico del ácido 2-bromometil-3-cloro-6-(ciclopropancarbonil-amino)-benzoico (2,2 g, 8,6 mmol) y trietilamina (2,4 ml, 17 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante la noche. El disolvente se eliminó al vacío. El aceite resultante se extrajo con acetato de etilo (50 ml) y agua (30 ml). La capa orgánica se lavó con agua (30 ml x 2), salmuera (30 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó al vacío y el aceite resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar éster metílico del ácido (3R)-3-[4-cloro-7-(ciclopropancarbonil-amino)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-propiónico en forma de un sólido blanco (3,5 mg, 83%): p. f. 158-160 °C; ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,86-0,93 (m, 2H, c-CH₂), 1,07-1,13 (m, 2H, c-CH₂), 1,46 (t, J = 7,0 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1,64-1,71 (m, 1H, c-CH), 3,10 (dd, J = 6,15 Hz, 1H, CHH), 3,24 (dd, J = 10, 15 Hz, 1H, CHH), 3,67 (s, 3H, COOCH₃), 3,86 (s, 3H, OCH₃), 4,03 (d, J = 18 Hz, 1H, NCHH), 4,10 (t, J = 7,0 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 4,31 (d, J = 18 Hz, 1H, NCHH), 5,82-5,88 (m, 1H, CHN), 6,84-6,93 (m, 3H, Ar), 7,37 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 8,44 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 10,47 (s, 1H, NHCO). ¹³C RMN (CDCl₃): δ 8,4, 14,7, 16,1, 36,7, 45,9, 51,8, 52,1, 55,9, 64,6, 111,5, 118,9, 119,0, 119,6, 121,8, 130,2, 132,8, 136,7, 139,0, 148,7, 149,3, 168,5, 170,6, 172,7, 184,3; anál. calc. para C₂₅H₂₇ClN₂O₆: C, 61,66; H, 5,59; N, 5,75. Experimental: C, 61,32; H, 5,49; N, 5,70.

5.14. Ejemplo 14

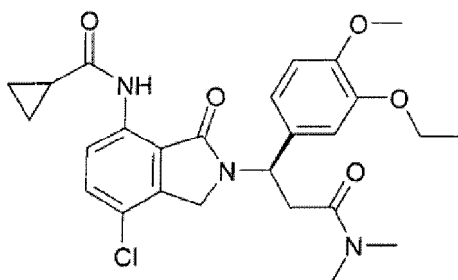
{2-[2-carbamoyl-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-etil]-7-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropancarboxílico



A una solución de ácido (3R)-3-[4-cloro-7-(ciclopropancarbonil-amino)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-propiónico (0,62 g, 1,3 mmol) en THF (5 ml) se añadió carbonildiimidazol (0,3 g, 2 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. A la mezcla se añadió NH₄OH (13,8 N, 0,3 ml, 3,9 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió agua (20 ml) a la mezcla de reacción. El THF se eliminó al vacío y a la mezcla resultante se añadió acetato de etilo (30 ml). La mezcla se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (3 x 20 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se agitó con éter (5 ml) durante 2 h y se filtró para dar {2-[2-carbamoyl-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-etil]-7-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropancarboxílico en forma de un sólido blanco (0,5 g, 82%): p. f. 201-203 °C; ¹H RMN (CDCl₃): δ 0,88-0,91 (m, 2H, c-CH₂), 1,08-1,11 (m, 2H, c-CH₂), 1,45 (t, J = 7,5 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1,65-1,68 (m, 1H, c-CH), 2,98 (dd, J = 5, 16 Hz, 1H, CHH), 3,36 (dd, J = 5, 16 Hz, 1H, CHH), 3,86 (s, 3H, OCH₃), 4,08 (q, J = 7,5 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 4,13 (d, J = 17 Hz, 1H, NCHH), 4,35 (d, J = 17 Hz, 1H, NCHH), 5,42 (s amplio, 1H), 5,58-5,64 (m, 1H, CHN), 6,00 (s amplio, 1H), 6,83-6,95 (m, 3H, Ar), 7,36 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar), 8,43 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar), 10,41 (s, 1H); ¹³C RMN (CDCl₃): 8,4, 14,7, 16,1, 38,6, 48,6, 46,7, 53,2, 53,4, 56,0, 64,5, 65,8, 112,2, 119,0, 119,1, 119,5, 121,8, 130,6, 132,8, 136,6, 139,1, 148,7, 149,4, 169,0, 171,8, 172,6; anál. calc. para C₂₄H₂₆ClN₃O₅: C, 61,08; H, 5,55; N, 8,90; experimental: C, 60,89; H, 5,42; N, 8,51.

5.15. Ejemplo 15

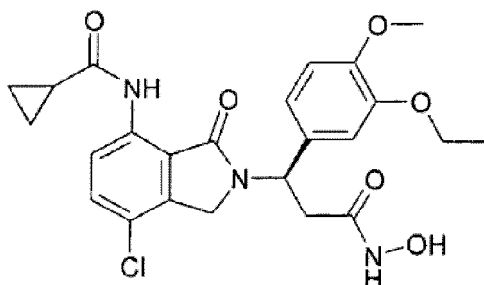
(7-cloro-2-[2-dimetilcarbamoyl-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il)-amida del ácido (1R)-ciclopropancarboxílico



A una solución de (3R)-3-[4-cloro-7-(ciclopropanocarbonil-amino)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-propiónico (0,62 g, 1,3 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió carbonildiimidazol (0,3 g, 2 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. A la mezcla se añadió solución en THF de dimetilamina (2 M, 1,3 ml, 2,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió agua (20 ml) a la mezcla de reacción. El THF se eliminó al vacío y a la mezcla resultante se añadió acetato de etilo (30 ml). La mezcla se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (3 x 20 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se agitó con éter (5 ml) durante 2 h y se filtró para dar {7-cloro-2-[2-dimetilcarbamoil-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido en forma de un sólido blanco (0,5 g, 77%); p. f. 163-165 °C; ^1H RMN (CDCl_3): δ 0,86-0,89 (m, 2H, c- CH_2), 1,08-1,11 (m, 2H, c- CH_2), 1,46 (t, J = 7,5 Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1,65-1,68 (m, 1H, c-CH), 2,93 (s, 3H, NCH_3), 3,04 (dd, J = 5, 16 Hz, 1H, CHH), 3,12 (s, 3H, NCH_3), 3,56 (dd, J = 5, 16 Hz, 1H, CHH), 3,86 (s, 3H, OCH_3), 4,10 (q, J = 7,5 Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4,25 (d, J = 17 Hz, 1H, NCHH), 4,60 (d, J = 17 Hz, 1H, NCHH), 5,58-5,64 (m, 1H, CHN), 6,83-6,97 (m, 3H, Ar), 7,35 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar), 8,41 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar), 10,51 (s, 1H, NH); ^{13}C RMN (CDCl_3): 8,9, 15,4, 16,8, 36,2, 36,6, 38,0, 48,6, 54,3, 56,6, 65,2, 112,1, 113,1, 119,8, 120,0, 120,1, 122,3, 132,2, 133,2, 137,3, 139,9, 149,2, 149,8, 169,4, 170,1, 173,2; anál. calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}_5$: C, 62,46; H, 6,05; N, 8,40; experimental: C, 62,43; H, 5,42; N, 8,51.

5.16. Ejemplo 16

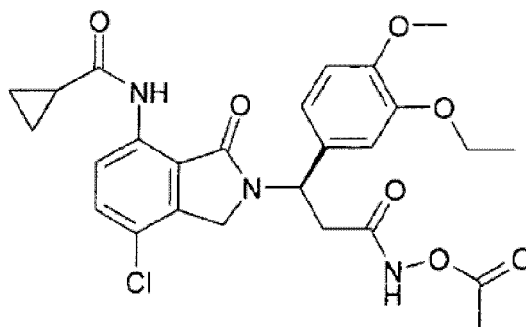
{7-cloro-2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-hidroxicarbamoil-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropanocarboxílico



A una solución de ácido (3R)-3-[4-cloro-7-(ciclopropanocarbonil-amino)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-propiónico (1,3 g, 2,8 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió carbonildiimidazol (0,7 g, 4,2 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. A la mezcla se añadió sal HCl de hidroxilamina (0,4 g, 5,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió agua (20 ml) a la mezcla de reacción. El THF se eliminó al vacío y la mezcla resultante se añadió acetato de etilo (30 ml). La mezcla se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (3 x 20 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se agitó con éter (5 ml) durante 2 horas y se filtró para dar {7-cloro-2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-hidroxicarbamoil-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropanocarboxílico en forma de un sólido blanco (1,2 g, 86%); p. f. 142-144 °C; ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0,87-0,89 (m, 4H, c- CH_2), 1,28-1,33 (t, J = 7,5 Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1,78-1,83 (m, 1H, c-CH), 2,85-2,91 (m, 2H, CH_2CO), 3,73 (s, 3H), 4,00 (t, J = 7,5 Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4,11 (d, J = 17 Hz, 1H, NCHH), 4,60 (d, J = 17 Hz, 1H, NCHH), 5,53-5,69 (m, 1H, CHN), 6,92-6,94 (m, 3H, Ar), 7,58 (d, J = 10 Hz, 1H, Ar), 8,26 (d, J = 10 Hz, 1H, Ar), 8,84 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 10,57 (s, 1H); ^{13}C RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8,4, 8,5, 15,2, 15,9, 35,4, 46,2, 52,2, 55,9, 64,3, 74,6, 112,4, 112,7, 119,7, 119,8, 121,5, 131,7, 132,9, 136,4, 140,2, 148,4, 149,1, 166,3, 167,6, 172,4; anál. calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_7 + 0,5 \text{H}_2\text{O}$: C, 58,01; H, 5,48; N, 8,46; experimental: C, 57,97; H, 5,29; N, 8,53, H_2O , 1,5.

5.17. Ejemplo 17

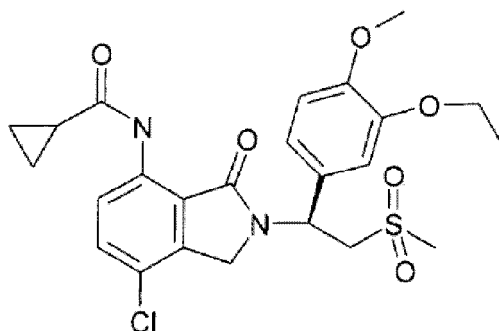
[2-[2-acetoxicarbamoil-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-etil]-7-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-amida del ácido (1R)-ciclopropanocarboxílico



A la solución de {7-cloro-2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-hidroxycarbamoil-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido ciclopropanecarboxílico (0,45 g, 92 mmol) en CH₃CN (50 ml) se añadió anhídrido acético (0,1 ml, 92 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche. El disolvente se eliminó al vacío y el sólido resultante se agitó con éter (10 ml) durante 2 h. La suspensión se filtró y el sólido se secó en horno para dar {2-[2-acetoxicarbamoil-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-etil]-7-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropanecarboxílico (0,4 g, 80%): p. f. 139-141 °C; ¹H RMN (CDCl₃): δ 0,85-0,92 (m, 2H, c-CH₂), 1,05-1,11 (m, 2H, c-CH₂), 1,43 (t, J = 7,5 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1,62-1,68 (m, 1H, c-CH), 2,12 (s, 3H, CH₃), 3,02 (dd, J = 5, 16 Hz, 1H, CHH), 3,50 (dd, J = 5, 16 Hz, 1H, CHH), 3,85 (s, 3H, OCH₃), 4,08 (q, J = 7,5 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 4,12 (d, J 17 Hz, 1H, CHH), 4,38 (d, J = 17 Hz, 1H, CHH), 5,61-5,65 (m, 1H, CHN), 6,81-6,94 (m, 3H, Ar), 7,31 (d, J = 10 Hz, 1H, Ar), 8,38 (d, J = 10 Hz, 1H, Ar), 10,41 (s, 1H); ¹³C RMN (CDCl₃): δ 9,0, 9,1, 15,3, 16,7, 18,7, 36,8, 48,2, 54,4, 56,5, 65,2, 112,2, 112,8, 119,7, 119,8, 120,2, 122,4, 131,1, 133,5, 137,2, 139,8, 149,3, 150,1, 167,0, 169,0, 170,0, 173,5; anál. calc. para C₂₆H₂₈ClN₃O₇: C, 58,92; H, 5,33; N, 7,93; experimental: C, 58,58; H, 5,00; N, 7,76.

5.18. Ejemplo 18

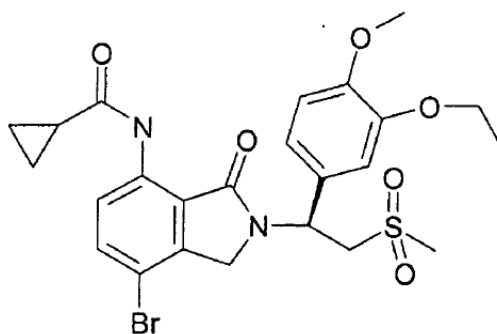
{7-cloro-2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metansulfonil-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1S)-ciclopropanecarboxílico



A una solución de (1S)-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metansulfonil-etilamin (1,4 g, 5,1 mmol) en DMF (20 ml) se añadió éster metílico de ácido 2-bromometil-3-cloro-6-(ciclopropanecarbonil-amino)-benzoico (1,6 g, 4,6 mmol) y trietilamina (2,0 ml, 14 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante la noche. El disolvente se eliminó al vacío. El aceite resultante se extrajo con acetato de etilo (50 ml) y agua (30 ml). La capa orgánica se lavó con agua (30 ml x 2), salmuera (30 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó al vacío y el aceite resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar {7-cloro-2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metansulfonil-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1S)-ciclopropanecarboxílico en forma de un sólido blanco (650 mg, 30%): p. f. 197-199 °C; ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,89-0,93 (m, 2H, c-CH₂), 1,08-1,12 (m, 2H, c-CH₂), 1,44 (t, J = 7,0 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1,65-1,69 (m, 1H, c-CH), 2,97 (s, 3H, CH₃SO₂), 3,70 (dd, J = 5, 15 Hz, 1H, CHH), 3,87 (s, 3H, OCH₃), 4,05-4,23 (m, 4H, NCH + CH + OCH₂CH₃), 4,41 (d, J = 17 Hz, 1H, CHH), 5,75-5,81 (m, 1H, CHN), 6,86-6,96 (m, 3H, Ar), 7,39 (d, J = 9,0 Hz, 1H, Ar), 8,45 (d, J = 9,0 Hz, 1H, Ar), 10,36 (s, 1H, NHCO). ¹³C RMN (CDCl₃): δ 8,5, 14,7, 16,2, 41,6, 46,9, 51,3, 55,5, 56,0, 64,7, 111,7, 112,3, 118,6, 119,3, 119,7, 121,8, 129,1, 133,2, 136,8, 139,0, 149,0, 149,9, 169,2, 172,6; anál. calc. para C₂₄H₂₇ClN₂O₆S: C, 56,86; H, 5,37; N, 5,53; experimental: C, 56,81; H, 5,26; N, 5,56.

5.19. Ejemplo 19

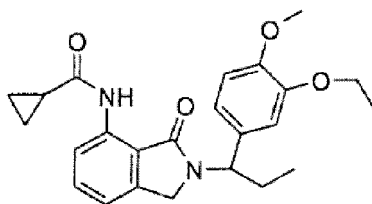
{7-bromo-2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metansulfonil-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1S)-ciclopropanecarboxílico



A una solución de (1S)-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metansulfonil-etilamina (0,35 g, 1,2 mmol) en DMF (10 ml) se añadió éster metílico de ácido 2-bromometil-3-bromo-6-(ciclopropancarboxil-amino)-benzoico (0,45 g, 1,1 mmol) y trietilamina (0,5 ml, 3,3 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante la noche. El disolvente se eliminó al vacío. El aceite resultante se extrajo con acetato de etilo (50 ml) y agua (30 ml). La capa orgánica se lavó con agua (30 ml x 2), salmuera (30 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó al vacío y el aceite resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar {7-bromo-2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metansulfonil-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1S)-ciclopropancarboxílico en forma de un sólido blanco (450 mg, 74%); p. f. 219-221 °C; ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,89-0,93 (m, 2H, c-CH₂), 1,08-1,14 (m, 2H, c-CH₂), 1,47 (t, J = 7,0 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1,65-1,70 (m, 1H, c-CH), 2,98 (s, 3H, CH₃SO₂), 3,70 (dd, J = 5, 15 Hz, 1H, CHH), 3,87 (s, 3H, OCH₃), 4,06-4,14 (m, 3H, NCHH + OCH₂CH₃), 4,19 (dd, J = 10, 15 Hz, 1H, CHH), 4,55 (d, J = 17 Hz, 1H, CH), 5,75-5,81 (m, 1H, CHN), 6,86-6,96 (m, 3H, Ar), 7,53 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar), 8,40 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar), 10,38 (s, 1H, NHCO). ¹³C RMN (CDCl₃) δ 9,1, 9,2, 15,4, 16,9, 42,2, 49,1, 52,0, 56,1, 56,7, 65,3, 110,1, 112,3, 112,8, 119,5, 119,9, 120,7, 129,7, 136,8, 138,1, 142,0, 149,6, 150,5, 170,0, 173,3; anál. calc. para C₂₄H₂₇BrN₂O₆S: C, 52,27; H, 4,94; N, 5,08. Experimental: C, 52,57; H, 4,68; N, 4,95.

5.20. Ejemplo 20 *

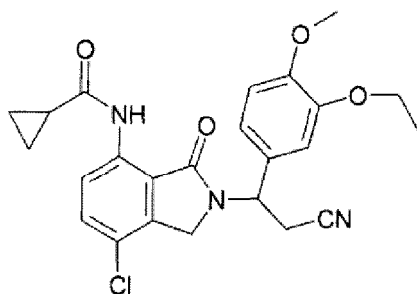
{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido ciclopropancarboxílico



Una solución de 7-amino-2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-propil]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (1,0 g, 2,9 mmol) y cloruro de ciclopropancarboxilato (0,32 mL, 3,5 mmol) en THF (10 mL) se calentó a reflujo durante 40 min. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo se extrajo con acetato de etilo (50 mL) e hidrógeno-carbonato de sodio (sat., 50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 mL) y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice) para dar {2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido ciclopropancarboxílico en forma de un sólido blanco (900 mg, 76% de rendimiento); p. f. 107-109 °C; ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,84-0,92 (m, 2H, CH₂), 0,99 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₃), 1,02-1,13 (2H, CH₂), 1,44 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₃), 1,64-1,73 (m, 1H, CH), 2,00-2,16 (m, 2H, CH₂), 3,86 (s, 3H, CH₃), 4,00 (d, J = 17 Hz, 1H, CHH), 4,09 (q, J = 7 Hz, 2H, CH₂), 4,27 (d, J = 17 Hz, 1H, NCHH), 5,33 (dd, J = 7, 9 Hz, 1H, NCH), 6,83-6,95 (m, 3H, Ar), 7,00 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 7,42 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar), 8,42 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 10,67 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (CDCl₃) δ 8,19, 11,18, 14,78, 16,18, 24,54, 45,64, 55,53, 55,97, 64,58, 111,46, 112,91, 116,68, 117,67, 119,51, 131,96, 132,94, 138,02, 141,37, 148,54, 149,04, 169,55, 172,70; anál. calc. para C₂₄H₂₈N₂O₄: C, 70,57; H, 6,91; N, 6,86. Experimental: C, 70,54; H, 6,91; N, 6,86.

5.21. Ejemplo 21

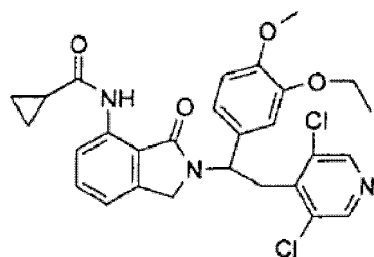
{7-cloro-2-[2-ciano-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido ciclopropancarboxílico



A la solución en DMF (20 ml) de 3-amino-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-propionitrilo (1,55 g, 7 mmol) se añadió Et₃N (1,6 ml, 12 mmol) seguido por éster metílico del ácido 2-bromometil-3-cloro-6-(ciclopropancarboxil-amino)-benzoico (2,42 g, 7 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante 12 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar {7-cloro-2-[2-ciano-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido ciclopropancarboxílico en forma de un sólido blanco (2,4 g, 80%): p. f. 200-202 °C; ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,90-0,94 (m, 2H, c-CH₂), 1,09-1,14 (m, 2H, c-CH₂), 1,45 (t, J = 7,0 Hz, 3H, CH₃), 1,64-1,70 (m, 1H, c-CH), 3,12-3,32 (m, 2H, CH₂CN), 3,89 (s, 3H), 3,99-4,12 (m, 3H, OCH₂CH₃ + CHHN), 4,37 (d, J = 18 Hz, 1H, CHHN), 5,62-5,68 (m, 1H, NCH), 6,87-6,98 (m, 3H, Ar), 7,40 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar), 8,47 (t, J = 9 Hz, 1H, Ar), 10,34 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (CDCl₃) δ 8,5, 14,7, 16,2, 21,2, 46,4, 51,8, 56,0, 64,7, 111,7, 112,2, 116,9, 118,4, 119,1, 119,8, 121,9, 127,9, 133,3, 136,9, 138,9, 149,9, 150,0, 169,0, 172,7; anál. calc. para C₂₄H₂₄ClN₃O₄: C, 63,50; H, 5,33; N, 9,26. Experimental: C, 63,43; H, 5,31; N, 9,01.

5.22. Ejemplo 22

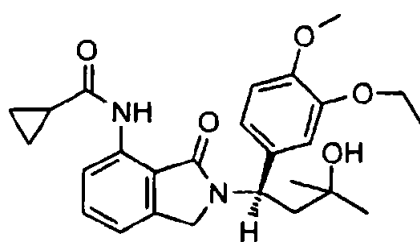
{2-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido ciclopropancarboxílico



A una mezcla de 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-etanol (500 mg, 1,5 mmol) y PPh₃ (0,60 g, 2,3 mmol), se añadió DIAD (0,44 mL, 2,2 mmol) a 0 °C. Después de 5 min, se añadió (PhO)₂PON₃ a la mezcla a 0 °C. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se añadió PPh₃ (0,9 g, 3,5 mmol) y agua (2 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 6 h. La mezcla se extrajo con éter (25 mL) y HCl 1 N (2 X 25 mL). La capa acuosa se alcalinizó con hidróxido de sodio 10 N hasta pH = 14. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2 X 50 mL). La capa orgánica combinada se concentró para dar un aceite. Una mezcla del aceite resultante, éster metílico del ácido 2-bromometil-6-(ciclopropancarboxil-amino)-benzoico (100 mg, 0,64 mmol) y trietilamina (0,1 mL, 0,7 mmol) en DMF (5 mL) se calentó a 80 °C durante 27 h. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo se extrajo con acetato de etilo (50 mL) y agua (50 mL). La capa orgánica se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL). El disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar {2-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido ciclopropancarboxílico (130 mg, 16% de rendimiento): p. f. 159-161 °C; ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,81-0,91 (m, 2H, CH₂), 1,01-1,09 (m, 2H, CH₂), 1,45 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₃), 1,56-1,63 (m, 1H, CH), 3,68 (dd, J = 4, 13 Hz 1H, CHH), 3,79 (dd, J = 11, 13 Hz, 1H, CHH), 3,89 (s, 3H, CH₃), 3,91 (d, J = 17 Hz, 1H, NCHH), 4,08 (q, J = 7 Hz, 2H, CH₂), 4,56 (d, J = 17 Hz, 1H, NCHH), 5,94 (dd, J = 4, 11 Hz, 1H, NCH), 6,86 (m, 4H, Ar), 7,41 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar), 8,40 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 8,43 (s, 2H, pir), 10,28 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (CDCl₃) δ 8,27, 14,76, 16,09, 33,22, 46,71, 52,63, 56,00, 64,66, 111,44, 112,69, 116,62, 116,95, 117,67, 119,52, 130,65, 133,11, 133,19, 137,96, 141,40, 142,89, 147,59, 148,75, 149,52, 169,32, 172,75; anál. calc. para C₂₈H₂₇N₃O₄Cl₂: C, 62,23; H, 5,04; N, 7,78. Experimental: C, 61,99; H, 5,09; N, 7,43.

5.23. Ejemplo 23

{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-3-hidroxi-3-metil-butil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropancarboxílico

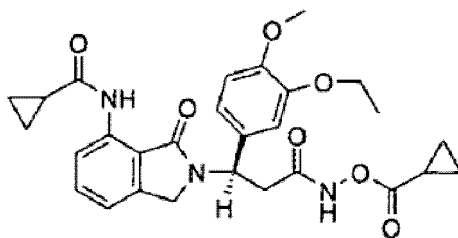


Etapa 1: A una solución de éster ter-butilico del ácido (1R)-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-3-oxo-butil]-carbámico (1 g, 3 mmol) en THF (10 mL) se añadió una solución de metil-litio (4 mL, 3 M, 12 mmol) a 0 °C. A la mezcla se añadió metanol (5 mL). El residuo se extrajo con acetato de etilo (50 mL) y NH₄Cl (sat., 25 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 mL) y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar éster ter-butilico del ácido (R)-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-3-hidroxi-3-metil-butil]-carbámico (150 mg, 14% de rendimiento).

Etapa 2: A una solución de éster ter-butilico del ácido (1R)-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-3-hidroxi-3-metil-butil]-carbámico (150 mg, 0,42 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) se añadió una solución de HCl en dioxano (0,5 mL, 4 N, 2 mmol). Después de 2 h, el disolvente se eliminó y el aceite crudo se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación. Una mezcla del aceite resultante, éster metílico del ácido 2-bromometil-6-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico (130 mg, 0,42 mmol) y trietilamina (0,12 mL, 0,86 mmol) en DMF (3 mL) se calentó a 80 °C durante 27 h. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo se extrajo con acetato de etilo (50 mL) y HCl 1 N (50 mL). La capa orgánica se lavó con HCl 1 N (50 mL), salmuera (50 mL) y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar {2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-3-hidroxi-3-metil-butil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropanocarboxílico (100 mg, 51% de rendimiento): p. f. 90-92 °C; ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,85-0,93 (m, 2H, CH₂), 1,08-1,13 (m, 2H, CH₂), 1,25 (s, 3H, CH₃), 1,34 (s, 3H, CH₃), 1,45 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₃), 1,67-1,74 (m, 1H, CH), 2,18 (dd, J = 4, 14 Hz 1H, CHH), 2,32 (dd, J = 9, 14 Hz, 1H, CHH), 2,38 (s, 1H, OH), 3,86 (s, 3H, CH₃), 3,94 (d, J = 17 Hz, 1H, NCHH), 4,07 (q, J = 7 Hz, 2H, CH₂), 4,36 (d, J = 17 Hz, 1H, NCHH), 5,70 (dd, J = 4, 9 Hz, 1H, NCH), 6,82-6,99 (m, 4H, Ar), 7,41 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar), 8,42 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 10,58 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (CDCl₃) δ 8,27, 14,78, 16,19, 29,98, 30,22, 43,95, 46,13, 50,96, 55,98, 64,60, 70,02, 111,43, 112,90, 116,71, 117,51, 117,69, 119,72, 132,48, 133,16, 137,99, 141,50, 148,50, 149,12, 169,63, 172,72; anál. calc. para C₂₆H₃₂N₂O₅ + 1,1 H₂O: C, 66,11; H, 7,30; N, 5,93. Experimental: C, 65,73; H, 6,90; N, 5,82.

5.24. Ejemplo 24

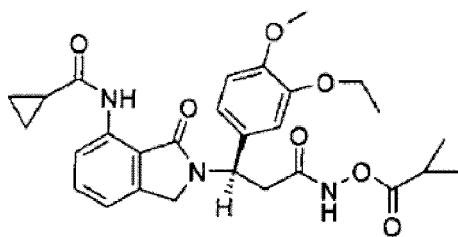
{2-[2-ciclopropanocarboniloxicarbamoil-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropanocarboxílico



A una solución de {2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-hidroxycarbamoil-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropanocarboxílico (500 mg, 1,1 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (0,15 mL, 1,7 mmol) a temperatura ambiente y se mantuvo durante 24 h. La solución se extrajo con acetato de etilo (50 mL) e hidrógeno-carbonato de sodio (50 mL, sat.). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄. La filtración y la eliminación del disolvente dieron {2-[2-ciclopropanocarboniloxicarbamoil-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropanocarboxílico (380 mg, 66% de rendimiento): p. f. 130-132 °C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 0,81-1,01 (2 ms, 8H, 4CH₂), 1,31 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₃), 1,70-1,80 (m, 1H, CH), 2,97-3,05 (m, 2H, CH₂), 3,73 (s, 3H, CH₃), 3,97-4,04 (m, 2H, CH₂), 4,17 (d, J = 18 Hz, 1H, NCHH), 4,59 (d, J = 18 Hz, 1H, NCHH), 5,66 (t, J = 8 Hz, 1H, NCH), 6,87-6,94 (m, 3H, Ar), 7,18 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 7,49 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 8,23 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 10,54 (s, 1H, NH), 12,00 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 7,77, 8,92, 10,28, 14,69, 15,46, 34,61, 46,60, 51,11, 55,48, 63,80, 111,94, 112,11, 116,81, 117,31, 117,49, 119,27, 131,22, 132,77, 136,96, 142,25, 147,94, 148,57, 166,59, 168,85, 171,72, 172,41; anál. calc. para C₂₈H₃₁N₃O₇ + 0,7 H₂O: C, 62,96; H, 6,11; N, 7,87; experimental: C, 62,64; H, 5,89; N, 7,78.

5.25 Ejemplo 25

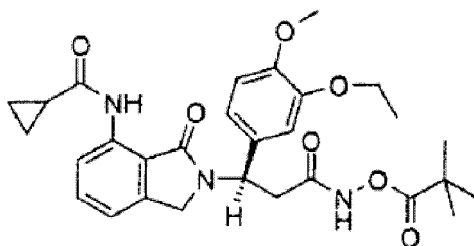
{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-isobutiriloxicarbamoil-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropanocarboxílico



A una solución de {2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-hidroxycarbamoil-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropanocarboxílico (500 mg, 1,1 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se añadió cloruro de isobutirilo (0,15 mL, 1,4 mmol) a temperatura ambiente y se mantuvo durante 24 h. La solución se extrajo con acetato de etilo (50 mL) e hidrógeno-carbonato de sodio (50 mL, sat.). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄. La filtración y la eliminación del disolvente dieron {2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-isobutiriloxicarbamoil-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropanocarboxílico (380 mg, 66% de rendimiento): p. f. 107-109 °C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 0,86-0,89 (m, 4H, 2CH₂), 1,10 (d, J = 7 Hz, 6H, 2CH₃), 1,31 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₃), 1,73-1,81 (m, 1H, CH), 2,62-2,73 (m, 1H, CH), 3,02-3,05 (m, 2H, CH₂), 3,73 (s, 3H, CH₃), 3,96-4,05 (m, 2H, CH₂), 4,19 (d, J = 18 Hz, 1H, NCHH), 4,59 (d, J = 18 Hz, 1H, NCHH), 5,67 (t, J = 8 Hz, 1H, NCH), 6,86-6,94 (m, 3H, Ar), 7,19 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 7,50 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 8,23 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 10,54 (s, 1H, NH), 11,86 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 7,76, 14,69, 15,46, 18,65, 31,27, 34,64, 46,59, 51,07, 55,47, 63,80, 111,93, 112,09, 116,82, 117,32, 117,50, 119,27, 131,23, 132,77, 136,98, 142,25, 147,95, 148,58, 166,61, 168,04, 171,72, 174,29; anál. calc. para C₂₈H₃₃N₃O₇ + 0,11 H₂O: C, 63,99; H, 6,37; N, 8,00; H₂O, 0,38. Experimental: C, 63,64; H, 6,37; N, 7,70; H₂O, 0,39.

5.26. Ejemplo 26

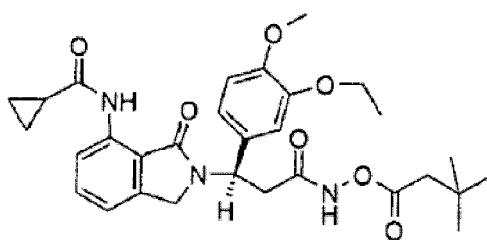
{2-[2-(2,2-dimetil-propioniloxicarbamoil)-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropanocarboxílico



A una solución de {2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-hidroxycarbamoil-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropanocarboxílico (180 mg, 0,4 mmol) en acetonitrilo (2 mL) se añadió cloruro de 2,2-dimetil-propionilo (0,064 mL, 0,5 mmol) a temperatura ambiente y se mantuvo durante 24 h. La solución se extrajo con acetato de etilo (15 mL) e hidrógeno-carbonato de sodio (15 mL, sat.). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄. La filtración y la eliminación del disolvente dieron {2-[2-(2,2-dimetil-propioniloxicarbamoil)-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropanocarboxílico (90 mg, 42% de rendimiento): p. f. 146-148 °C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 0,87-0,89 (m, 4H, 2CH₂), 1,19 (s, 9H, 3CH₃), 1,30 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₃), 1,76-1,82 (m, 1H, CH), 3,04 (d, J = 8 Hz, 2H, CH₂), 3,73 (s, 3H, CH₃), 3,97-4,05 (m, 2H, CH₂), 4,19 (d, J = 18 Hz, 1H, NCHH), 4,58 (d, J = 18 Hz, 1H, NCHH), 5,66 (t, J = 8 Hz, 1H, NCH), 6,87-6,94 (m, 3H, Ar), 7,19 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 7,50 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 8,23 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 10,55 (s, 1H, NH), 11,82 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 7,77, 14,69, 15,46, 26,71, 34,63, 37,63, 46,61, 51,03, 55,46, 63,78, 111,91, 112,07, 116,82, 117,32, 117,51, 119,24, 131,24, 132,76, 136,96, 142,24, 147,92, 148,55, 166,66, 168,00, 171,71, 175,41; anál. calc. para C₂₉H₃₅N₃O₇: C, 64,79; H, 6,56; N, 7,82. Experimental: C, 64,91; H, 6,50; N, 7,84.

5.27 Ejemplo 27

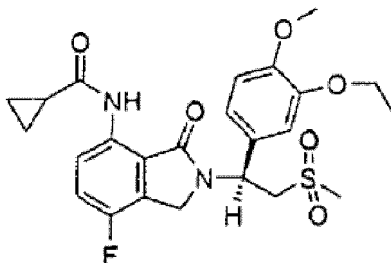
{2-[2-(3,3-dimetil-butiriloxicarbamoil)-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropanocarboxílico



A una solución de {2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-hidroxycarbamoil-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropanocarboxílico (500 mg, 1,1 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se añadió cloruro de 3,3-dimetil-butililo (0,2 mL, 1,4 mmol) a temperatura ambiente y se mantuvo durante 24 h. La solución se extrajo con acetato de etilo (50 mL) e hidrógeno-carbonato de sodio (50 mL, sat.). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄. La filtración y la eliminación del disolvente dieron {2-[2-(3,3-dimetil-butililoxicarbamoil)-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropanocarboxílico (360 mg, 59% de rendimiento): p. f. 118-120 °C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 0,87-0,89 (m, 4H, 2CH₂), 0,98 (s, 9H, 3CH₃), 1,31 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₃), 1,73-1,80 (m, 1H, CH), 2,27 (s, 2H, CH₂), 3,03-3,06 (m, 2H, CH₂), 3,73 (s, 3H, CH₃), 3,97-4,03 (m, 2H, CH₂), 4,18 (d, 18 Hz, 1H, NCHH), 4,59 (d, J = 18 Hz, 1H, NCHH), 5,67 (t, J = 8 Hz, 1 H, NCH), 6,86-6,94 (m, 3H, Ar), 7,18 (d, J = 8 Hz, 1 H, Ar), 7,49 (d, J = 8 Hz, 1 H, Ar), 8,22 (d, J = 8 Hz, 1 H, Ar), 10,55 (s, 1H, NH), 11,82 (s, 1 H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 7,75, 14,70, 15,46, 29,12, 30,53, 34,67, 44,24, 46,62, 51,11, 55,47, 63,80, 111,94, 112,09, 116,78, 117,33, 117,48, 119,25, 131,23, 132,73, 136,98, 142,26, 147,95, 148,56, 166,54, 168,06, 169,34, 171,70; anál. calc. para C₃₀H₃₇N₃O₇ + 0,1 H₂O: C, 65,11; H, 6,78; N, 7,59. Experimental: C, 64,87; H, 6,87; N, 7,48.

5.28. Ejemplo 28

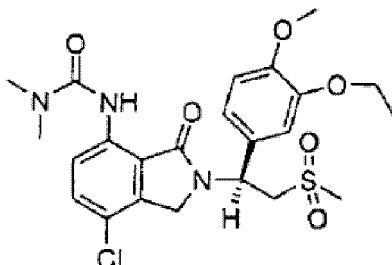
{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metansulfonil-etil]-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1S)-ciclopropanocarboxílico



A una solución de éster metílico del ácido 2-bromometil-6-(ciclopropanocarbonil-amino)-3-fluoro-benzoico (1 g, 3 mmol) y Et₃N (1,25 ml, 9 mmol) en DMF (10 ml) se añadió (1S)-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metansulfonil-etilamina (870 mg, 3,2 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se extrajo con agua (50 ml) y EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (50 ml), salmuera (25 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El aceite resultante se purificó por cromatografía para dar {2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metansulfoniletil]-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1S)-ciclopropanocarboxílico en forma de un sólido blanco (800 mg, 55% de rendimiento): p. f. 176-178 °C; ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,88-0,92 (m, 2H, c-propilCH₂), 1,09-1,12 (m, 2H, c-propilCH₂), 1,47 (t, J = 7,0 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1,64-1,68 (m, 1H, c-propilCH), 2,98 (s, 3H, CH₃), 3,63-3,73 (m, 1H, CHHSO₂), 3,87 (s, 3H, CH₃), 4,05-4,28 (m, 4H, CHHSO₂ + CNHH + OCH₂CH₃), 4,49 (d, J = 18 Hz, 1H, CHHN), 6,85-6,92 (m, 1 H, NCH), 6,86-6,93 (m, 3H, Ar), 7,04 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar), 8,45-8,55 (m, 1H, Ar), 10,32 (s, 1H, NHCO); ¹³C RMN (CDCl₃) δ 8,26, 8,27, 14,67, 16,04, 41,50, 44,67, 51,30, 55,39, 55,96, 64,65, 111,63, 112,21, 118,95, 119,26, 119,68, 119,92, 126,43, 126,74, 128,99, 134,48, 134,53, 148,98, 149,88, 150,31, 154,22, 168,89, 172,39. anál. calc. para C₂₄H₂₇FN₂O₆S: C, 58,76; H, 5,55; N, 5,71. Experimental: C, 58,60; H, 5,33; N, 5,65.

5.29. Ejemplo 29

(1S)-3-{7-Cloro-2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metansulfonil-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-1,1-dimetil-urea

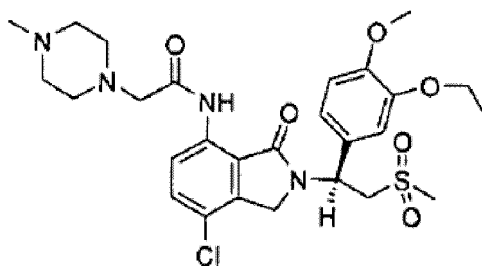


A (1S)-7-amino-4-cloro-2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metansulfonil-etil]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (800 mg, 1,82 mmol) se añadió cloruro de dimetilcarbamilato (3 ml). La mezcla se calentó a 100 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se extrajo con agua (50 ml) y EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (50 ml), salmuera (25 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El aceite resultante se purificó por cromatografía para dar (1S)-3-{7-cloro-2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metansulfonil-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-1,1-dimetil-urea en forma de un sólido blanco (600 mg, 70% de rendimiento): p. f. 205-207 °C; ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,47 (t, J = 7,0 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 2,94 (s, 3H, CH₃), 3,11 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3,72 (dd, J = 5, 15 Hz, 1H, CHHSO₂), 3,88 (s, 3H, CH₃), 4,05-4,22 (m, 4H, CHHSO₂ + CHHN + OCH₂CH₃), 4,40 (d, J = 10 Hz, 1H, CHHN), 5,73-5,79 (m, 1H, NCH), 6,86-6,96 (m, 3H, Ar),

7,36 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar), 8,35 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar), 9,77 (s, 1H, NHCO); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 14,68, 36,27, 41,51, 46,96, 51,47, 55,73, 55,97, 64,64, 111,64, 111,67, 112,28, 118,20, 118,54, 119,31, 120,08, 129,13, 133,24, 138,58, 138,77, 148,94, 149,88, 155,01, 169,72. anál. calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_6\text{S}$: C, 54,32; H, 5,65; N, 8,12. Experimental: C, 54,16; H, 5,42; N, 7,82.

5.30 Ejemplo 30

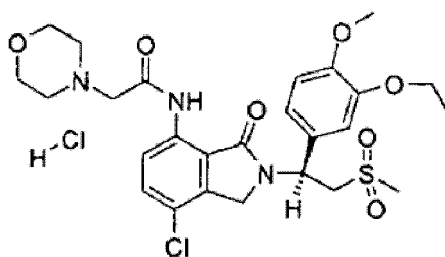
(1S)-N-{7-Cloro-2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metansulfonil-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida



A una solución de (1S)-2-cloro-N-{7-cloro-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metansulfonil-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-acetamida (250 mg, 0,48 mmol) en CH_3CN (10 ml) se añadió 1-metilpiperazina (0,21 ml, 1,9 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró en rotavap y se extrajo con agua (50 ml) y EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (50 ml), salmuera (25 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El aceite resultante se purificó por cromatografía para dar (1S)-N-{7-cloro-2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metansulfonil-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida en forma de un sólido blanco (70 mg, 25% de rendimiento): p. f. 205-207 °C; ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,47 (t, J = 7,0 Hz, 3H, OCH_2CH_3), 2,36 (s, 3H, CH_3), 2,64 (amplio, 8H, CH_2 en anillo piperazina), 2,99 (s, 3H, NCH_3), 3,21 (d, J = 2Hz, 2H, CH_2NCO), 3,73 (dd, J = 5, 15 Hz, 1H, CHHSO_2), 3,88 (s, 3H, OCH_3), 4,05-4,20 (m, 4H, CHHSO_2 + CNHH + OCH_2CH_3), 4,39 (d, J = 15 Hz, 1H, CHHN), 5,74-5,80 (m, 1H, NCH), 6,86-6,98 (m, 3H, Ar), 7,40 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 8,55 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 11,45 (s, 1H, NHCO); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 14,73, 41,37, 46,11, 46,81, 51,57, 53,46, 54,81, 55,76, 55,98, 62,18, 64,62, 111,61, 112,42, 119,46, 119,77, 119,87, 122,32, 129,20, 132,95, 135,98, 139,21, 148,93, 149,87, 168,50, 170,01. anál. calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{ClN}_4\text{O}_6\text{S}$: C, 56,00; H, 6,09; N, 9,67. Experimental: C, 55,82; H, 5,79; N, 9,42.

5.31 Ejemplo 31

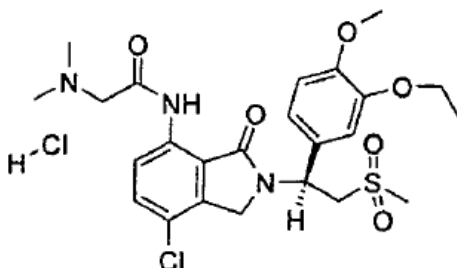
Clorhidrato de (1S)-N-{7-cloro-2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metansulfonil-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-2-morfolin-4-il-acetamida



A una solución de (1S)-2-cloro-N-{7-cloro-2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metansulfonil-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-acetamida (250 mg, 0,48 mmol) en CH_3CN (10 ml) se añadió morfolina (0,17 ml, 1,94 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró en rotavap y se extrajo con agua (50 ml) y EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (50 ml), salmuera (25 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El aceite resultante se purificó por cromatografía para dar un aceite que se agitó con HCl en éter (3 ml) para dar clorhidrato de (1S)-N-{7-cloro-2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metansulfonil-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-2-morfolin-4-il-acetamida en forma de un sólido blanco (200 mg, 68% de rendimiento): p. f. 198-200 °C; ^1H RMN (CDCl_3 con D_2O añadido) δ 1,46 (t, J = 7,0 Hz, 3H, OCH_2CH_3), 2,68 (broad, 4H, CH_2NCH_2 en anillo morfolino), 2,99 (s, 3H, SCH_3), 3,24 (amplio, 2H, CH_2NCO), 3,72 (dd, J = 5, 15 Hz, 1H, CHHSO_2), 3,87-3,92 (m, 7H, OCH_3 + CH_2OCH_2 en anillo morfolina), 4,05-4,23 (m, 4H, CHHSO_2 + CNHH + OCH_2CH_3), 4,40 (d, J = 15 Hz, 1H, CHHN), 5,71-5,77 (m, 1H, NCH), 6,86-6,97 (m, 3H, Ar), 7,40 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 8,52 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 14,75, 41,71, 47,09, 51,22, 51,59, 55,09, 56,02, 63,81, 64,10, 64,81, 105,68, 111,67, 112,28, 119,32, 120,0, 120,27, 124,03, 128,81, 133,20, 134,72, 139,41, 149,09, 150,01, 168,55. Anál. calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$ + 0,53 H_2O : C, 51,02; H, 5,61; N, 6,87. Experimental: C, 50,70; H, 5,38; N, 6,76, 0,98% de H_2O .

5.32 Ejemplo 32

Clorhidrato de (1S)-N-{7-cloro-2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metansulfonil-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-2-dimetilamino-acetamida



5 A una solución de (1S)-2-cloro-N-{7-cloro-2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metansulfonil-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-acetamida (400 mg, 0,78 mmol) en CH₃CN (10 ml) se añadió dimetilamina (2 N en MeOH, 1,6 ml, 3,2 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró en rotovap y se extrajo con agua (50 ml) y EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (50 ml), salmuera (25 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El aceite resultante se purificó por cromatografía para dar un aceite que se agitó con HCl en éter (3 ml) para dar clorhidrato de (1S)-N-{7-cloro-2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metansulfonil-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-2-dimetilamino-acetamida en forma de un sólido blanco (300 mg, 68% de rendimiento): p. f. 198-200 °C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,32 (t, J = 7,5 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 2,87 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3,04 (s, 3H, CH₃), 3,74 (s, 3H, CH₃), 3,94-4,16 (m, 4H, OCH₂CH₃ + NCHH + CHHSO₂), 4,36-4,50 (m, 3H, CHHSO₂ + CH₂NCO), 4,73 (d, J = 18 Hz, 1H, CHHNI), 5,85-5,91 (m, 1H, NCH), 6,98 (s, 2H, Ar), 7,05 (s, 1H, Ar), 7,69 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 8,18 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 10,21 (bs, 1H, HCl); 10,45 (s, 1H, NHCO); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 15,17, 23,25, 41,51, 43,86, 46,03, 49,41, 53,88, 56,00, 58,52, 64,41, 112,50, 112,80, 120,23, 121,25, 123,33, 130,22, 133,21, 134,72, 140,60, 148,55, 149,46, 154,53, 167,02, 180,13, anál. calc. para C₂₄H₃₁Cl₂N₃O₆S + 0,41 H₂O: C, 50,78; H, 5,65; N, 7,40. Experimental: C, 50,81; H, 5,55; N, 7,18, H₂O, 1,30.

5.33. Ejemplo 33:

50 mg de comprimidos sólidos

20 Se pueden preparar comprimidos, cada uno con 50 mg de {2-[2-carbamoil-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-etil]-7-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropancarboxílico, de la siguiente manera:

Constituyentes (para 1000 comprimidos)

{2-[2-carbamoil-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-etil]-7-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropancarboxílico	50,0 g
lactosa	50,7 g
almidón de maíz	7,5 g
polietilenglicol 6000	5,0 g
talco	5,0 g
estearato de magnesio	1,8 g
agua desmineralizada	c.s.

25 Los ingredientes sólidos primero se pasan a través de un tamiz de 0,6 mm de ancho de malla. El ingrediente activo, lactosa, talco, estearato de magnesio y la mitad del almidón luego se mezclan. La otra mitad se suspende en 40 mL de agua y esta suspensión se añade a la solución hirviendo del polietilenglicol en 100 mL de agua. La pasta resultante se añade a las sustancias pulverulentas y la mezcla se granula, de ser necesario, con la adición de agua. El granulado se seca durante la noche a 35 °C, se hace pasar por un tamiz de 1,2 mm de ancho de malla y se comprime para formar comprimidos de aproximadamente 6 mm de diámetro que son cóncavos a ambos lados.

5.34. Ejemplo 34: 100 mg de comprimidos sólidos

30 Se pueden preparar comprimidos, cada uno con 100 mg de {2-[2-carbamoil-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-etil]-7-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropancarboxílico, de la siguiente manera:

Constituyentes (para 1000 comprimidos)

{2-[2-carbamoil-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-etil]-7-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropanocarboxílico	100,0 g
lactosa	100,0 g
almidón de maíz	47,0 g
estearato de magnesio	3,0 g

- 5 Todos los ingredientes sólidos se hacen pasar primero por un tamiz de 0,6 mm de ancho de malla. El ingrediente activo, lactosa, estearato de magnesio y la mitad del almidón luego se mezclan. La otra mitad de almidón se suspende en 40 ml de agua y esta suspensión se añade a 100 ml de agua hirviendo. La pasta resultante se añade a las sustancias pulverizadas y la mezcla se granula, de ser necesario, con la adición de agua. El granulado se seca durante la noche a 35°C, se hace pasar por un tamiz de 1,2 mm de ancho de malla y se comprime para formar comprimidos de aproximadamente 6 mm de diámetro que son cóncavos a ambos lados.

5.35. Ejemplo 35: 75 mg de comprimidos masticables

- 10 Se pueden preparar comprimidos para masticar, cada uno con 75 mg de {2-[2-carbamoil-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-etil]-7-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropanocarboxílico, de la siguiente manera:

Composición (para 1000 comprimidos)

{2-[4-carbamoil-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-etil]-7-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropanocarboxílico	75,0 g
manitol	230,0 g
lactosa	150,0 g
talco	21,0 g
glicina	12,5 g
ácido esteárico	10,0 g
sacarina	1,5 g
solución al 5% de gelatina	c.s.

- 15 Todos los ingredientes sólidos se hacen pasar primero por un tamiz de 0,25 mm de ancho de malla. El manitol y la lactosa se mezclan, se granulan con la adición de la solución de gelatina, se hacen pasar por un tamiz de 2 mm de ancho de malla, se secan a 50 °C y nuevamente se hacen pasar a través de un tamiz de 1,7 mm de ancho de malla {2-[2-carbamoil-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-etil]-7-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropanocarboxílico, la glicina y la sacarina se mezclan con cuidado, se añaden el manitol, el granulado de lactosa, el ácido esteárico y el talco y todo se mezcla con cuidado y se comprime para formar comprimidos de aproximadamente 10 mm de diámetro que son cóncavos a ambos lados y tienen una ranura para fraccionar en la cara superior.

5.36. Ejemplo 36: 10 mg de comprimidos

- 20 Se pueden preparar comprimidos, cada uno con 10 mg de {2-[2-carbamoil-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-etil]-7-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropanocarboxílico, de la siguiente manera:

Composición (para 1000 comprimidos)

{2-[2-carbamoil-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-etil]-7-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropanocarboxílico	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.

- 5 Los ingredientes sólidos se hacen pasar primero por un tamiz de 0,6 mm de ancho de malla. Luego se mezclan íntimamente el ingrediente activo amida, lactosa, talco, estearato de magnesio y la mitad del almidón. La otra mitad del almidón se suspende en 65 mL y esta suspensión se añade a la solución hirviendo del polietilenglicol en 260 mL de agua. La pasta resultante se añade a las sustancias pulverulentas y todo se mezcla y se granula, de ser necesario, con la adición de agua. El granulado se seca durante la noche a 35 °C, se hace pasar por un tamiz de 1,2 mm de ancho de malla y se comprime para formar comprimidos de aproximadamente 10 mm de diámetro que son cóncavos a ambos lados y tienen una ranura de fraccionamiento en la cara superior.

5.37. Ejemplo 37: 100 mg de cápsulas de gelatina

- 10 Se pueden preparar cápsulas de gelatina, cada una con 100 mg de {2-[2-carbamoil-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-etil]-7-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropancarboxílico, de la siguiente manera:

Composición (para 1000 comprimidos)

{2-[2-carbamoil-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-etil]-7-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropancarboxílico	100,0 g
celulosa microcristalina	30,0 g
laurilsulfato sódico	2,0 g
estearato de magnesio	8,0 g

- 15 El laurilsulfato sódico se tamiza en {2-[2-carbamoil-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-etil]-7-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropancarboxílico a través de un tamiz de 0,2 mm de ancho de malla y los dos componentes se mezclan íntimamente durante 10 minutos. La celulosa microcristalina luego se añade a través de un tamiz de 0,9 mm de ancho de malla y todo se vuelve a mezclar íntimamente durante 10 minutos. Finalmente, el estearato de magnesio se añade a través de un tamiz de 0,8 mm de ancho de malla y, tras mezclar durante otros 3 minutos, la mezcla se introduce en porciones de 140 mg cada una en cápsulas con relleno seco de gelatina de tamaño 0 (alargadas).

5.38. Ejemplo 37: Solución inyectable

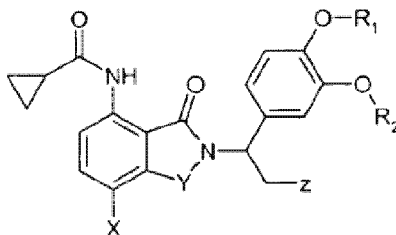
- 20 Una solución inyectable al 0,2% o de infusión se puede preparar, por ejemplo, de la siguiente manera:

{2-[2-carbamoil-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-etil]-7-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-Ciclopropancarboxílico	5,0 g
cloruro de sodio	22,5 g
tampón de fosfato pH 7,4	300,0 g
agua desmineralizada	hasta 2500,0 mL

- 25 Se disuelve {2-[2-carbamoil-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-etil]-7-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropancarboxílico en 1000 mL de agua y se filtró a través de un microfiltro. La solución de tampón se añade y todo llega hasta 2500 mL con agua. Para preparar formas de unidad de dosis, se introducen porciones de 1,0 ó 2,5 mL cada una en ampollas de vidrio (cada una con 2,0 ó 5,0 mg de amida, respectivamente).
- A pesar de que la anterior invención se describió con detalle de modo ilustrativo y ejemplo para fines de claridad de comprensión, será obvio para los expertos en la técnica a la luz de las enseñanzas de esta invención que se le pueden hacer determinados cambios y modificaciones sin apartarse del alcance de las reivindicaciones anexas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



en la que:

5 Y es -C(O)- o -CH₂-;

X es H;

Z es (alquil C₀₋₄)-C(O)R³, (alquil C₀₋₄)-OH, (alquil C₁₋₄)-O-(alquilo C₁₋₄), (alquil C₀₋₄)-NH₂, (alquil C₀₋₄)-N(alquilo C₁₋₈)₂, (alquil C₀₋₄)-N(H)(OH) o (alquil C₀₋₄)-dicloropiridina;

R₁ y R₂ son independientemente alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₀ o (alquil C₁₋₄)-(cicloalquilo C₃₋₁₀);

10 R³ es NR⁴ R⁵, OH u O-(alquilo C₁₋₈);

R⁴ es H;

R⁵ es -OH u -O-C(O)R⁶;

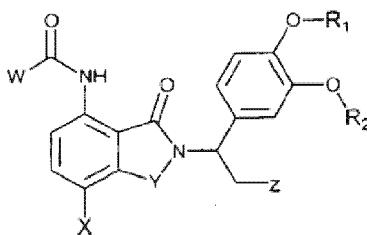
R⁶ es alquilo C₁₋₈, amino-(alquilo C₁₋₈), (alquil C₁₋₈)-(cicloalquilo C₃₋₆), cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, bencilo o arilo;

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables,

15 en donde el término "arilo" significa un sustituyente aromático que puede ser un anillo simple o anillos múltiples (hasta tres anillos) que se fusionan entre sí o se ligan covalentemente.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en la que Z es (alquil C₀₋₄)-C(O)R³, (alquil C₀₋₄)-OH, (alquil C₁₋₄)-O-(alquilo C₁₋₄), (alquil C₀₋₄)-NH₂, (alquil C₀₋₄)-N(alquilo C₁₋₈)₂ o (alquil C₀₋₄)-N(H)(OH).

3. Un compuesto de la fórmula (II) :



20 en la que:

Y es -C(O)- o -CH₂-;

X es fluoro, cloro o bromo;

25 Z es (alquil C₀₋₄)-SO₂(alquilo C₁₋₄), (alquil C₀₋₄)-CN, (alquil C₀₋₄)-C(O)R³, alquilo C₁₋₄, (alquil C₀₋₄)-OH, (alquil C₀₋₄)-O-(alquilo C₁₋₄), (alquil C₀₋₄)-SO(alquilo C₁₋₄), (alquil C₀₋₄)-NH₂, (alquil C₀₋₄)-N(alquilo C₁₋₈)₂, (alquil C₀₋₄)-N(H)(OH), (alquil C₀₋₄)-dicloropiridina o (alquil C₀₋₄)-NHSO₂(alquilo C₁₋₄);

W es cicloalquilo C₃₋₆, (alquil C₁₋₈)-(cicloalquilo C₃₋₆), (alquil C₀₋₈)-(cicloalquilo C₃₋₆)-

NR₇R₈, (alquil C₀₋₈)-NR₇R₈, (alquil C₀₋₄)-CHR₉-(alquil C₀₋₄)-NR₇R₈,

R₁ y R₂ son independientemente alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₀ o (alquil C₁₋₄)-(cicloalquilo C₃₋₁₀);

30 R³ es alquilo C₁₋₈, NR⁴ R⁵, OH u O-(alquilo C₁₋₈);

R^4 y R^5 son independientemente H, alquilo C_{1-8} , (alquil C_{0-8})-(cicloalquilo C_{3-6}), OH u $OC(O)R^6$;

R^6 es alquilo C_{1-8} , (alquil C_{0-8})-(cicloalquilo C_{3-6}), amino-(alquilo C_{1-8}), fenilo, bencilo o arilo;

R_7 y R_8 son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-8} , (alquil C_{0-8})-(cicloalquilo C_{3-6}), fenilo, bencilo, arilo, o pueden ser tomados junto con el átomo que los une para formar un anillo heterocicloalquilo o heteroarilo de 3 a 7 miembros;

5 R_9 es alquilo C_{1-4} , (alquil C_{0-4})-arilo, (alquil C_{0-4})-(cicloalquilo C_{3-6}), (alquil C_{0-4})-heterociclo;

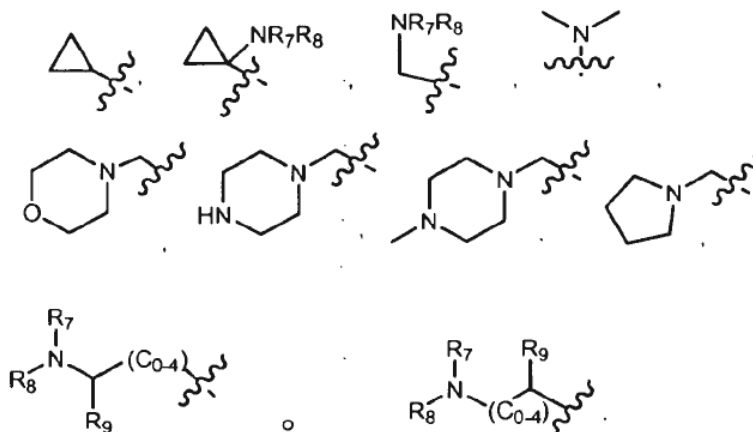
o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables;

en donde el término "arilo" significa un sustituyente aromático que puede ser un anillo simple o múltiples anillos (hasta tres anillos) que se fusionan entre sí o se ligan covalentemente;

10 en donde la expresión "heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros" significa un sustituyente que tiene de 3 a 7 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, Si y S y en donde los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y

15 en donde el término "heteroarilo" significa un sustituyente aromático que puede ser un anillo simple o múltiples anillos (hasta tres anillos) que se fusionan entre sí o se ligan covalentemente, en donde los anillos contienen de 0 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados y los átomos de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados, y en donde el sustituyente contiene al menos un heteroátomo.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en la que W es:



20 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 3, en la que R_1 es CH_3 .

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 3, en la que R_2 es CH_2CH_3 , CH_3 , CH_2 -ciclopropilo o ciclopentilo.

7. Un isómero S enantioméricamente puro del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 3, sustancialmente libre de su isómero R o una de sus sales, solvatos, hidratos, estereoisómeros o clatratos farmacéuticamente aceptables.

25 8. Un isómero R enantioméricamente puro del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 3, sustancialmente libre de su isómero S o una de sus sales, solvatos, hidratos, estereoisómeros o clatratos farmacéuticamente aceptables.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 3, en la que el compuesto es:

{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-3-hidroxi-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropanocarboxílico;

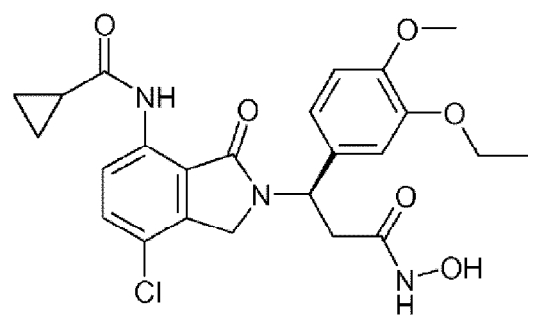
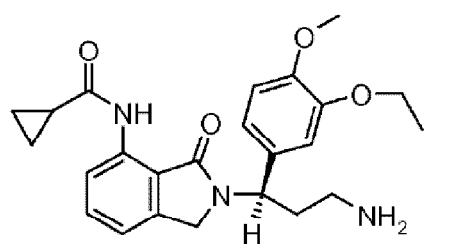
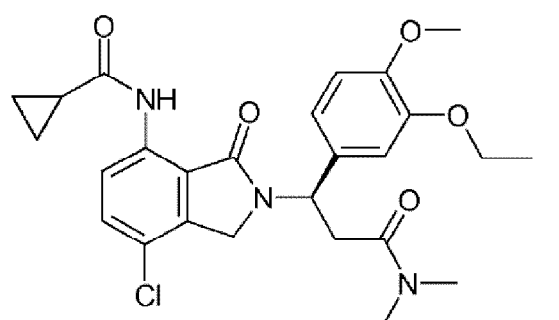
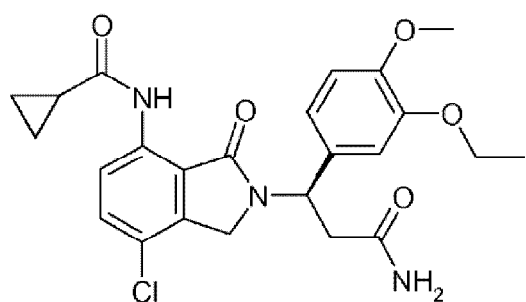
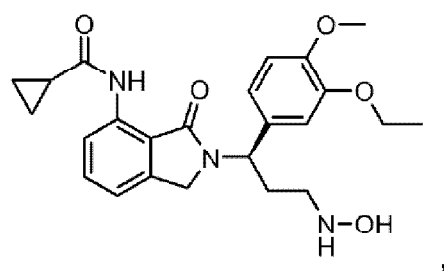
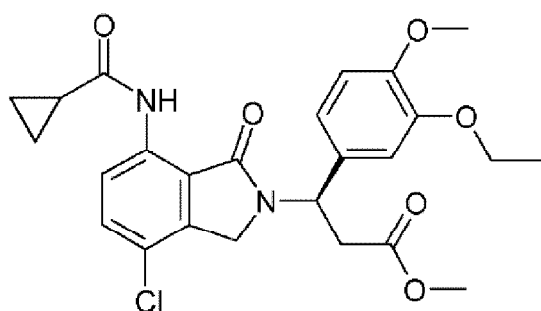
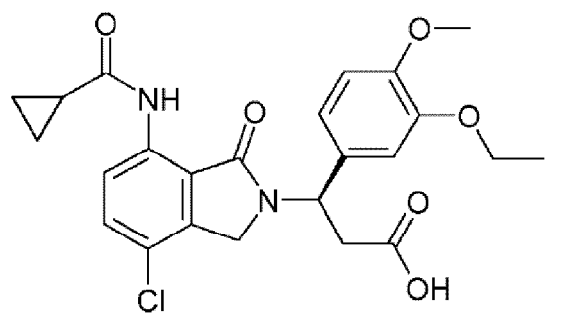
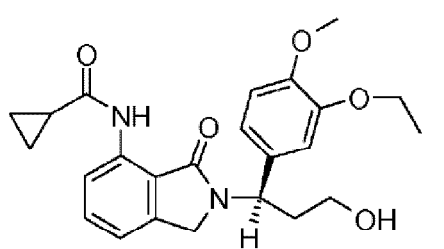
30 {2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-3-hidroxiamino-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropanocarboxílico;

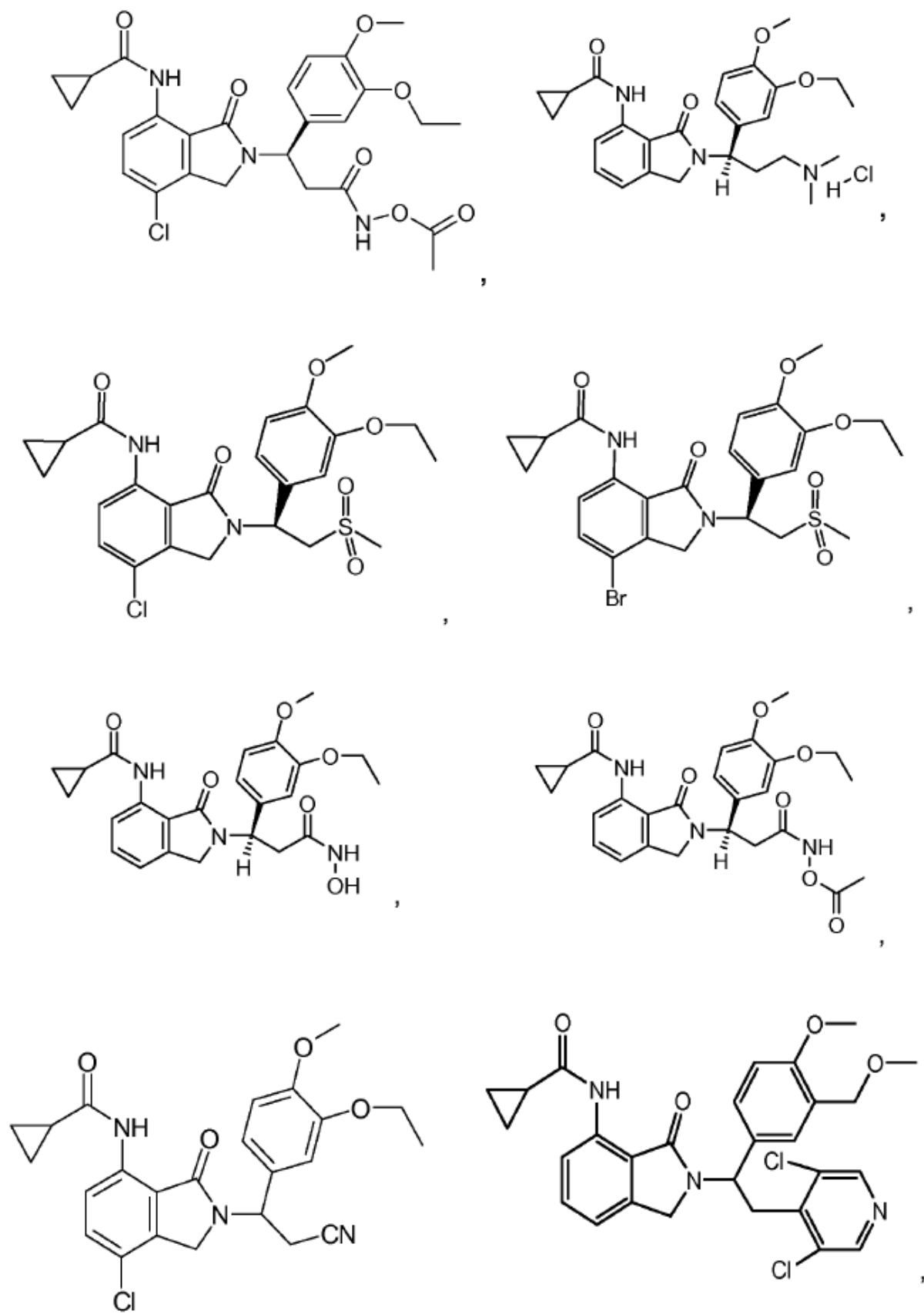
{2-[3-amino-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropanocarboxílico;

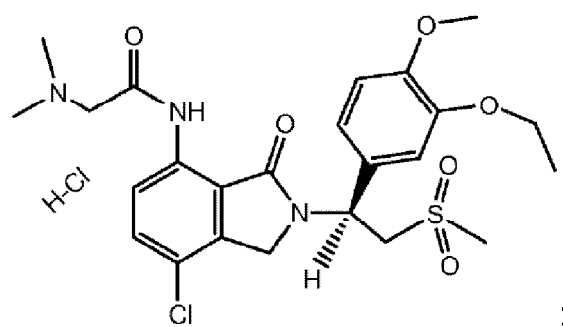
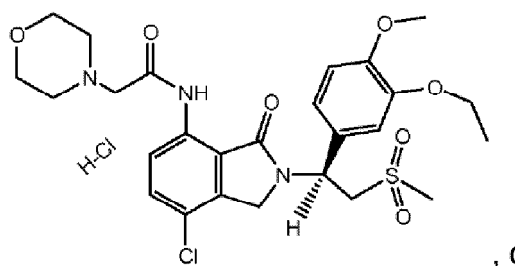
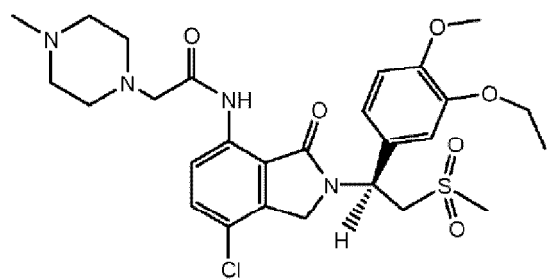
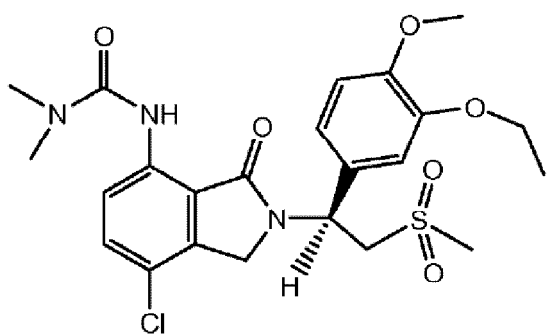
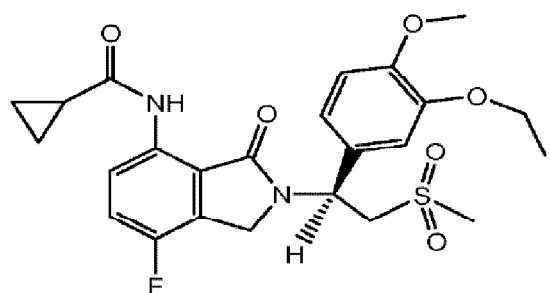
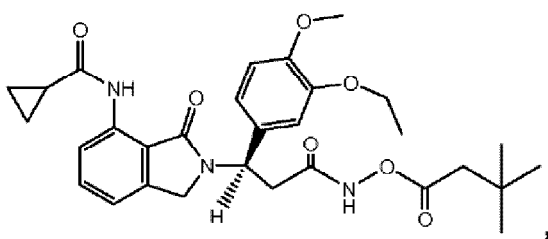
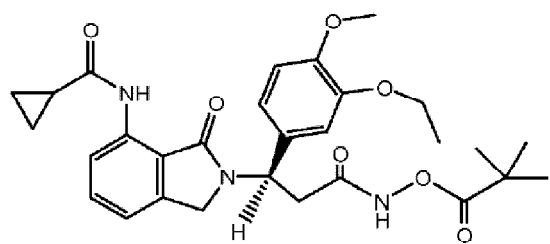
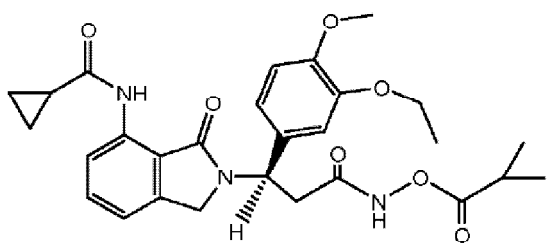
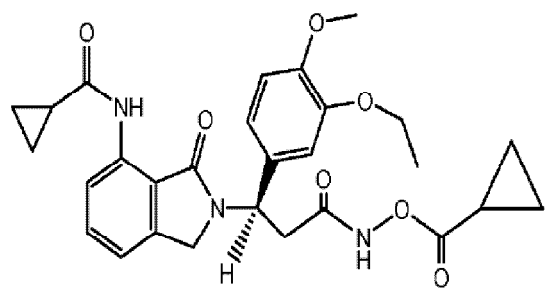
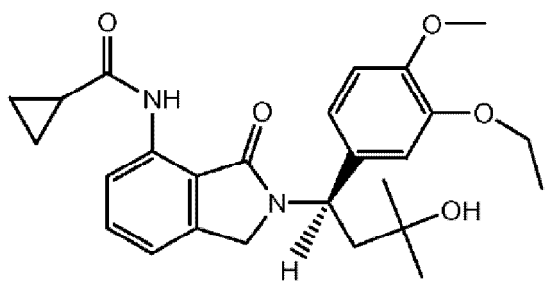
clorhidrato de {2-[3-dimetilamino-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropanocarboxílico;

- {2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-hidroxycarbamoil-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropancarboxílico;
- {2-[2-acetoxicarbamoil-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropancarboxílico;
- 5 ácido (3R)-3-[4-cloro-7-(ciclopropancarbonil-amino)-1-oxo-1,3-dihidroisoindol-2-il]-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-propiónico; éster metílico de ácido (3R)-3-[4-cloro-7-(ciclopropancarbonil-amino)-1-oxo-1,3-dihidroisoindol-2-il]-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-propiónico;
- {2-[2-carbamoil-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-etil]-7-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropancarboxílico;
- 10 {7-cloro-2-[2-dimetilcarbamoil-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropancarboxílico;
- {7-cloro-2-[2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-hidroxycarbamoil-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropancarboxílico;
- 15 {2-[2-acetoxicarbamoil-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-etil]-7-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropancarboxílico;
- {7-cloro-2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metansulfonil-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1S)-ciclopropancarboxílico;
- {7-bromo-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metansulfonil-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1S)-ciclopropancarboxílico;
- 20 {2-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido ciclopropancarboxílico;
- {2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-3-hidroxi-3-metil-butil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropancarboxílico;
- 25 {2-[2-ciclopropancarboniloxicarbamoil-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1 H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropancarboxílico;
- {2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-isobutiriloxicarbamoil-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropancarboxílico;
- {2-[2-(2,2-dimetil-propioniloxicarbamoil)-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropancarboxílico;
- 30 {2-[2-(3,3-dimetil-butiriloxicarbamoil)-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropancarboxílico;
- {2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metansulfonil-etil]-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1S)-ciclopropancarboxílico;
- (1S)-3-(7-cloro-2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metansulfoniletil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il)-1,1-dimetil-urea;
- 35 (1S)-N-7-cloro-2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metansulfoniletil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida;
- clorhidrato de (1S)-N-{7-cloro-2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metansulfoniletil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-2-morfolin-4-il-acetamida;
- clorhidrato de (1S)-N-{7-cloro-2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metansulfoniletil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-2-dimetilamino-acetamida.
- 40

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 3, que tiene la fórmula:







11. Una composición farmacéutica que comprende un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable y el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.
12. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, que además comprende un agente terapéutico adicional.
- 5 13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, en la que el agente terapéutico adicional es un agente anticáncer o un agente antiinflamatorio.
14. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, donde el agente anticáncer es paclitaxel, cisplatino, tamoxifeno, docetaxel, pirrubicina, doxorubicina, irinotecano, leuprolida, bicalutamida, un implante goserelina, gemcitabina, sargramostim o un esteroide.
- 10 15. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para usar en la inhibición de PDE4 en un mamífero.
16. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para usar en la modulación de la producción del TNF- α en un mamífero.
17. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para usar en la inhibición de MMP en un mamífero.
- 15 18. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para usar en el tratamiento, prevención o manejo de angiogénesis no deseada, cáncer, o un cáncer que es un tumor sólido o un tumor transmitido por sangre.
19. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 18, donde el cáncer es de la piel; ganglios linfáticos; mamas; cuello uterino; útero; tracto gastrointestinal; pulmones; ovarios; próstata; colon; rectal; boca; cerebro; cabeza y cuello; garganta; testículos; riñones; páncreas; huesos; bazo; hígado; vejiga; laringe; o pasajes nasales.
- 20 20. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para usar en el tratamiento, prevención o manejo en un paciente de una enfermedad inflamatoria, enfermedad autoinmune, artritis, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Crohn, úlceras aftosa, caquexia, enfermedad de injerto versus huésped, asma, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, inflamación de los pulmones, depresión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad inflamatoria del intestino, dermatitis atópica, psoriasis o síndrome de inmunodeficiencia adquirida, asma, esclerosis múltiple, enfermedad cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad inflamatoria del intestino, dermatitis atópica, enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, síndrome de dolor regional complejo, enfermedad mieloproliferativa, síndrome mielodisplásico, un trastorno del sistema nervioso central, degeneración macular, o un trastorno o enfermedad relacionada con asbestos.
- 25 21. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 22, en la que la composición farmacéutica es para tratar, manejar o prevenir asma y donde el compuesto se administra por medio de un inhalador.
- 30 22. El compuesto para usar de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 15-21, en las que el compuesto se prepara para la administración a un ser humano.
23. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para usar como un medicamento.