

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 451 350**

51 Int. Cl.:

**C07D 209/46** (2006.01)

**C07D 209/48** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.10.2010 E 10765556 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2013 EP 2486012**

54 Título: **Procedimientos para la preparación de compuestos de 2-(1-feniletil)isoindolin-1-ona**

30 Prioridad:

**09.10.2009 US 250421 P**

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

**26.03.2014**

73 Titular/es:

**CELGENE CORPORATION (100.0%)  
86 Morris Avenue  
Summit New Jersey 07901, US**

72 Inventor/es:

**FRANK, ANTHONY, J.;  
MAN, HON-WAH;  
GE, CHUANGSENG y  
SAINDAINE, MANOHAR**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 451 350 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

Procedimientos para la preparación de compuestos de 2-(1-feniletil)isoindolin-1-ona

## Campo

- 5 Se proporcionan en la presente memoria descriptiva procedimientos para la preparación de compuestos de 2-(1-feniletil)isoindolin-1-ona útiles para reducir los niveles o la actividad del factor  $\alpha$  de necrosis tumoral en mamíferos. Estos compuestos de 2-(1-feniletil)isoindolin-1-ona incluyen 7-nitro-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etil]isoindolin-1-ona, 7-amino-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etil]isoindolin-1-ona y ciclopropil-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etil]-3-oxoisoindolin-4-il}carboxamida.

## Antecedentes

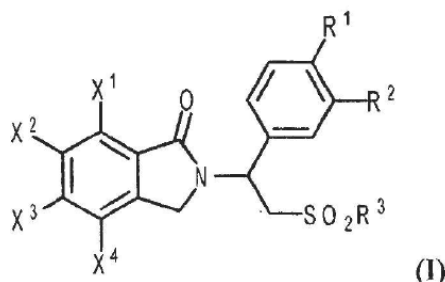
- 10 El factor  $\alpha$  de necrosis tumoral, o TNF- $\alpha$ , es una citoquina que es liberada principalmente por fagocitos mononucleares en respuesta a un cierto número de inmunoestimuladores. Cuando es administrado a animales o seres humanos, puede provocar inflamación, fiebre, efectos cardiovasculares, hemorragia, coagulación y respuestas de fase aguda similares a las observadas durante infecciones agudas y estados de shock. Por tanto, la producción de TNF- $\alpha$  excesiva o no regulada ha estado implicada en un cierto número de estados de enfermedad. Estos estados de enfermedad incluyen endotoxemia y/o síndrome de choque tóxico (Tracey et al., Nature 330, 662-664 (1987) and Hinshaw et al., Circ. Shock 30, 279-292 (1990)), artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, caquexia (Dezube et al., Lancet, 335(8690), 662 (1990)) y síndrome de dificultad respiratoria (ARDS) en el que ha sido detectada una concentración de TNF- $\alpha$  en exceso de 12.000 pg/ml en aspiraciones pulmonares de pacientes de ARDS (Millar et al., Lancet 2(8665), 712-714 (1989)). Ciertos compuestos de 2-(1-feniletil)isoindolin-1-ona se ha mostrado que reducen los niveles de TNF- $\alpha$  en la bibliografía, como en las patentes de EE.UU. n° 6.667.316 y 6.020.358 y las publicaciones de patentes de EE.UU. n° 2004/0254214 y 2004/0204448.

- 15 Los métodos existentes para sintetizar compuestos de 2-(1-feniletil)isoindolin-1-ona han sido descritos en las patentes de EE.UU. n° 6.667.316 y 6.020.358 y en las publicaciones de patentes de EE.UU. n° 2004/0254214 y 2004/0204448. Aunque estos métodos son útiles para preparar compuestos de 2-(1-feniletil)isoindolin-1-ona, son deseables métodos alternativos para la preparación de compuestos de 2-(1-feniletil)isoindolin-1-ona, particularmente para una producción a escala.

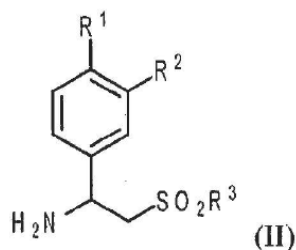
## Sumario

- 20 Se proporcionan en la presente memoria descriptiva procedimientos para la preparación de compuestos de 2-(1-feniletil)isoindolin-1-ona, como 7-nitro-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etil]isoindolin-1-ona, 7-amino-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etil]isoindolin-1-ona y ciclopropil-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etil]-3-oxoisoindolin-4-il}carboxamida.

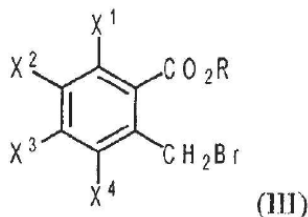
En un aspecto, se proporciona en la presente memoria descriptiva un procedimiento para preparar un compuesto de isoindolin-1-ona de fórmula (I):



- 35 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o polimorfo del mismo, que comprende la etapa de hacer reaccionar una amina primaria de fórmula (II):



o una sal de la misma con un éster de ácido 2-(bromometil)benzoico de fórmula (III):



en presencia de una base inorgánica, en la cual

- 5 R es alquilo o arilo;
- cada uno de  $R^1$  y  $R^2$  es independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, ciano o cicloalcoxi de 3 a 18 átomos de carbono;
- $R^3$  es hidroxilo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, fenilo, bencilo o  $NR^4R^5$ ;
- 10 cada uno de  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  y  $X^4$  es independientemente hidrógeno, halo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, nitro, ciano, hidroxilo o  $-NR^4R^5$ , o dos cualesquiera de  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  y  $X^4$  en átomos de carbono contiguos, conjuntamente con el anillo de fenileno expuesto, son naftilideno;
- cada uno de  $R^4$  y  $R^5$  es independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, fenilo o bencilo; o uno de  $R^4$  y  $R^5$  es hidrógeno y el otro es  $-COR^6$  o  $-SO_2R^6$ ; o  $R^4$  y  $R^5$  tomados conjuntamente son tetrametileno, pentametileno, hexametileno o  $-CH_2CH_2X^5CH_2CH_2-$  en que  $X^5$  es  $-O-$ ,  $-S-$  o  $-NH$ ;
- 15 cada uno de  $R^4$  y  $R^5$  es independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, fenilo o bencilo; o uno de  $R^4$  y  $R^5$  es hidrógeno y el otro es  $-COR^6$  o  $-SO_2R^6$ ; o  $R^4$  y  $R^5$ , tomados conjuntamente, son tetrametileno, pentametileno, hexametileno o  $-CH_2CH_2X^5CH_2CH_2-$  en que  $X^5$  es  $-O-$ ,  $-S-$  o  $-NH$ ; y
- cada uno de  $R^6$  y  $R^6$  es independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono o fenilo.
- 20 En algunas realizaciones, cada uno de  $R^1$  y  $R^2$  en la fórmula (I) es independientemente alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono. En una realización particular,  $R^1$  es metoxi y  $R^2$  es etoxi. En otras realizaciones, cada uno de  $X^2$ ,  $X^3$  y  $X^4$  en la fórmula (I) es hidrógeno; y  $X^1$  es nitro,  $-NH_2$  o  $-NHCOR^6$ , en que  $R^6$  es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono o fenilo. En una realización,  $X^1$  es  $-NHCOR^6$  y  $R^6$  es ciclopropilo. En algunas realizaciones,  $R^3$  es metilo. En otra realización, R es metilo.
- 25 En una realización particular, el compuesto de isoindolin-1-ona de fórmula (I) es 7-nitro-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]isoindolin-1-ona, en que  $X^1$  es nitro; cada uno de  $X^2$ ,  $X^3$  y  $X^4$  es hidrógeno,  $R^3$  es metilo;  $R_1$  es metoxi y  $R_2$  es etoxi.
- En otra realización, el compuesto de isoindolin-1-ona de fórmula (I) es 7-amino-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]isoindolin-1-ona en la que  $X^1$  es  $-NH_2$ ; cada uno de  $X^2$ ,  $X^3$  y  $X^4$  es hidrógeno;  $R^3$  es metilo;  $R_1$  es metoxi y  $R_2$  es etoxi.
- 30 En otra realización particular, el compuesto de isoindolin-1-ona de fórmula (I) es ciclopropil-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-3-oxoisoindolin-4-il}carboxamida en la que  $X^1$  es  $NHCO$ -ciclopropilo; cada uno de  $X^2$ ,  $X^3$  y  $X^4$  es hidrógeno;  $R^3$  es metilo;  $R_1$  es metoxi y  $R_2$  es etoxi.

### Descripción detallada

#### 35 Definiciones

Como se usa en la presente memoria descriptiva y salvo que se indique otra cosa, el término "halo", "halógeno" o

similar significa -F, -Cl, -Br o -I.

Como se usa en la presente memoria descriptiva y salvo que se indique otra cosa, el término "alquilo" o "grupo alquilo" significa una cadena de hidrocarburo ramificado o lineal saturado univalente, que contiene de 1 a 8 átomos de carbono. Ejemplos no limitativos de estos grupos alquilo son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo y octilo. Un grupo alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes adecuados.

Como se usa en la presente memoria descriptiva y salvo que se indique otra cosa, el término "alcoxi" o "grupo alcoxi" significa un grupo alquilo unido al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno etéreo. Ejemplos no limitantes de estos grupos alcoxi son metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y terc-butoxi. Un grupo alcoxi puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes adecuados.

Como se usa en la presente memoria descriptiva y salvo que se indique otra cosa, el término "cicloalquilo" o "grupo cicloalquilo" significa una cadena de hidrocarburo cíclico univalente que puede estar saturado o no saturado. Salvo que se establezca otra cosa, estas cadenas pueden contener de 3 a 18 átomos de carbono e incluyen estructuras de monocicloalquilo, policicloalquilo y benzocicloalquilo. Monocicloalquilo se refiere a grupos que tienen un grupo de anillo único. Policicloalquilo indica sistemas de hidrocarburos que contienen sistemas de dos o más anillos con uno o más átomos de carbono en el anillo en común; es decir, una estructura espiro, condensada o puenteada. Benzocicloalquilo significa un grupo alquilo monocíclico condensado a un grupo benzo. Ejemplos no limitantes de grupos monocicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, cicloundecilo, ciclododecilo, ciclotridecilo, ciclotetradecilo, ciclopentadecilo, ciclohexadecilo, cicloheptadecilo y ciclooctadecilo. Ejemplos no limitantes de policicloalquilo incluyen decahidronaftaleno, espiro[4.5]decilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[3.2.1]octilo, pinanilo, norbornilo y biciclo[2.2.2]octilo. Ejemplos no limitantes de benzocicloalquilo incluyen tetrahidronaftilo, indanilo y 1,2-benzocicloheptanilo. Un grupo cicloalquilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes adecuados.

Como se usa en la presente memoria descriptiva y salvo que se indique otra cosa, el término "cicloalcoxi" o "grupo cicloalcoxi" significa un grupo cicloalquilo como se describió anteriormente, que es una estructura de monocicloalquilo, policicloalquilo o benzocicloalquilo, unida al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno etéreo. Un grupo cicloalcoxi puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes adecuados.

Como se usa en la presente memoria descriptiva y salvo que se indique otra cosa, el término "sustituido" como se usa para describir un compuesto o resto químico significa que al menos un átomo de hidrógeno de ese compuesto o resto químico está sustituido con un segundo resto químico. El segundo resto químico puede ser cualquier sustituyente adecuado que no anule la utilidad sintética o farmacéutica de los compuestos proporcionados en la presente memoria descriptiva o los intermedios útiles para prepararlos. Ejemplos de sustituyentes adecuados incluyen, pero sin limitación: alquilo; alquenilo; alquinilo; arilo; cicloalquilo; alcoxi; CN; OH; halo; C(O)OH; COhalo, O(CO)halo; CF, N, NO; NH(alquilo); N(alquilo); NH(arilo); N(arilo)<sub>2</sub>; CO(NH)<sub>2</sub>; (CO)NH(alquilo); (CO)N(alquilo)<sub>2</sub>; (CO)NH(arilo) y (CO)N(arilo)<sub>2</sub>. Un experto en la técnica puede escoger fácilmente un sustituyente adecuado basado en la estabilidad y la actividad farmacológica y sintética del compuesto proporcionado en la presente memoria descriptiva.

Como se usa en la presente memoria descriptiva y salvo que se indique otra cosa, una composición que está "sustancialmente exenta" de un compuesto significa que la composición contiene menos de aproximadamente 20% en peso, más preferentemente menos de aproximadamente 10% en peso, incluso más preferentemente menos de aproximadamente 5% en peso y, más preferentemente, menos de aproximadamente 3% en peso del compuesto.

Como se usa en la presente memoria descriptiva y salvo que se indique otra cosa, la expresión "estereoquímicamente pura" significa una composición que comprende un estereoisómero de un compuesto y está sustancialmente exenta de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, una composición estereoisómeramente pura de un compuesto que tiene un centro quiral estará sustancialmente exenta del enantiómero opuesto del compuesto. Una composición esteómeramente pura de un compuesto que tiene dos centros quirales estará sustancialmente exenta de otros diastereómeros del compuesto. Un compuesto estereómeramente puro típico comprende más de aproximadamente 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 20% en peso de otro estereoisómero del compuesto, más preferentemente más de aproximadamente 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 10% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, incluso más preferentemente más de aproximadamente 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 5% en peso de los otros estereoisómeros del compuestos, y más preferentemente más de aproximadamente 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 3% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto.

Como se usa en la presente memoria descriptiva y salvo que se indique otra cosa, la expresión "enantiómeramente pura" significa una composición estereómeramente pura de un compuesto que tiene un centro quiral.

Como se usa en la presente memoria descriptiva y salvo que se indique otra cosa, el término "racémico" o

“racemato” significa aproximadamente 50% de un enantiómero y aproximadamente 50% del correspondiente enantiómero con relación a todos los centros quirales en la molécula. Los compuestos proporcionados en la presente memoria descriptiva abarcan todas las mezclas enantiómeramente puras, enantiómeramente enriquecidas, diastereómeramente puras, diastereómeramente enriquecidas y racémicas de los compuestos.

5 Como se usan en la presente memoria descriptiva y salvo que se indique otra cosa, las expresiones “procedimiento(s) para preparar” o “procedimiento(s) para la preparación” se refieren a los métodos expuestos en la presente memoria descriptiva que son útiles para preparar un compuesto proporcionado en la presente memoria descriptiva. Están abarcadas también modificaciones para los métodos expuestos (por ejemplo, materiales de partida, reactivos, grupos protectores, disolventes, temperaturas, tiempos de reacción o purificación).

10 Como se usa en la presente memoria descriptiva y salvo que se indique otra cosa, el término “añadir”, “reaccionar” o similar significa poner en contacto un reactante, reactivo, disolvente, catalizador o grupo reactivo o similar con otro reactante, reactivo, disolvente, catalizador, grupo reactivo o similar. Los reactantes, reactivos, disolventes, catalizadores, grupo reactivo o similar pueden ser añadidos individualmente, simultáneamente o separadamente y pueden ser añadidos en cualquier orden. Puede ser añadidos en presencia o ausencia de calor y pueden ser  
15 opcionalmente añadidos bajo una atmósfera inerte. “Reaccionar” se refiere a la formación in situ o a una reacción intramolecular en la que los grupos reactivos están en la misma molécula.

Como se usa en la presente memoria descriptiva y salvo que se indique otra cosa, una reacción que está “sustancialmente completa” o es conducida hasta “compleción sustancial” significa que la reacción contiene más de  
20 aproximadamente 80% en rendimiento porcentual, más preferentemente más de aproximadamente 90% en rendimiento porcentual, incluso más preferentemente más de aproximadamente 95% en rendimiento porcentual y más preferentemente más de aproximadamente 97% en rendimiento porcentual del producto deseado.

Como se usa en la presente memoria descriptiva y salvo que se indique otra cosa, la expresión “sal farmacéuticamente aceptable” incluye, pero sin limitación, sales de grupos ácidos o básicos que pueden estar presentes en los compuestos proporcionados en la presente memoria descriptiva. Los compuestos proporcionados  
25 en la presente memoria descriptiva que son de naturaleza básica son capaces de formar una amplia diversidad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que pueden ser usados para preparar sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos básicos son los que forman sales que comprenden aniones farmacológicamente aceptables que incluye, pero sin limitación, acetato, benzenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, bromuro, yoduro, citrato, dihidrocloruro, edetato,  
30 edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidroxinaftoato, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilsulfato, muscato, napsilato, nitrato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, teoclato, treitiodida y pamoato. Los compuestos proporcionados en la presente memoria descriptiva que incluyen un grupo amino pueden formar también sales farmacéuticamente aceptables con diversos aminoácidos, además de los ácidos anteriormente mencionados. Los compuestos proporcionados en la presente memoria descriptiva que son de naturaleza ácida son capaces de formar sales básicas con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Ejemplos no limitantes de estas sales incluyen sales de metales alcalinos y metales alcalinotérreos y, particularmente, sales de calcio, magnesio, sodio, litio, zinc, potasio y hierro.

40 Como se usa en la presente memoria descriptiva y salvo que se indique otra cosa, el término “hidrato” significa un compuesto proporcionado en la presente memoria descriptiva, o una sal del mismo, que incluye adicionalmente una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida mediante fuerzas intermoleculares no covalentes.

Como se usa en la presente memoria descriptiva y salvo que se indique otra cosa, el término “solvato” significa un solvato formado a partir de la asociación de una o más moléculas de disolvente a un compuesto proporcionado en la presente memoria descriptiva. El término “solvato” incluye hidratos (por ejemplo, monohidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato y similares).  
45

Como se usa en la presente memoria y salvo que se indique otra cosa, el término “polimorfo” significa formas cristalinas sólidas de un compuestos proporcionado en la presente memoria descriptiva o un complejo de las mismas. Los polimorfos diferentes del mismo compuesto pueden exhibir propiedades físicas, químicas y/o espectroscópicas diferentes.

50 Como se usa en la presente memoria descriptiva y salvo que se indique otra cosa, la expresión “enfermedades o estados relacionados con un nivel anormalmente elevado o actividad de TNF- $\alpha$ ” significa enfermedades o estados que no surgirían, perdurarían ni provocarían síntomas si el nivel o actividad de TNF- $\alpha$  fuera inferior, o enfermedades o estados que pueden ser prevenidos o tratados mediante una disminución del nivel o actividad de TNF- $\alpha$ .

55 Como se usa en la presente memoria descriptiva, y salvo que se especifique otra cosa, los términos “tratar”, “tratando” y “tratamiento” contemplan una acción que se produce mientras un paciente está padeciendo una enfermedad o trastorno especificado, que reduce la gravedad o los síntomas de la enfermedad o trastorno o retrasa o ralentiza el progreso o los síntomas de la enfermedad o trastorno.

Los acrónimos o símbolos para los grupos o reactivos tienen la siguiente definición: HPLC = cromatografía líquida de

alta resolución, CH<sub>3</sub>CN = acetonitrilo, DMF = dimetilformamida, DMSO = dimetilsulfóxido, THF = tetrahidrofurano, CH<sub>3</sub>OAc = acetato de metilo, EtOAc = acetato de etilo, AIBN = 2,2'-azobisisobutironitrilo, DBH = 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína y DIPEA = N,N-diisopropiletilamina.

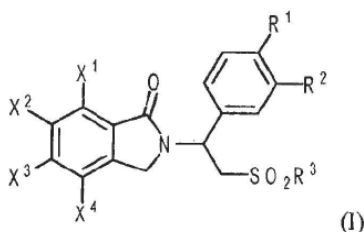
- 5 Si hubiera discrepancia entre una estructura expuesta y un nombre dado a esa estructura, se conviene que tendrá preferencia la estructura expuesta. Además, si la estereoquímica de una estructura o parte de la misma no está indicada, por ejemplo, con líneas gruesas o de rayas, la estructura o parte de la misma se debe interpretar que abarca cualquiera o la totalidad de los estereoisómeros de la misma.

- 10 Los procedimientos proporcionados en la presente memoria descriptiva pueden ser entendidos más en detalle haciendo referencia a la siguiente descripción detallada y ejemplos ilustrativos, que está previsto que ilustren realizaciones no limitantes.

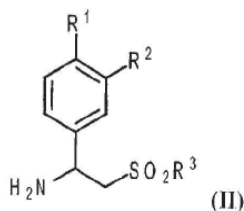
#### Procedimientos

- 15 Se proporcionan en la presente memoria descriptiva procedimientos para la preparación de compuestos de 2-(1-feniletil)isoindolin-1-ona. En ciertas realizaciones, los procedimientos proporcionados en la presente memoria descriptiva deben abarcar medios eficaces para la producción a gran escala o comercial de compuestos de 2-(1-feniletil)isoindolin-1-ona.

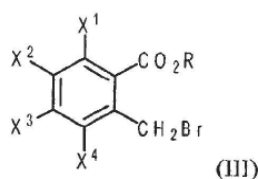
En algunas realizaciones de interés, se proporcionan en la presente memoria descriptiva procedimientos para preparar compuestos de 2-(1-feniletil)isoindolin-1-ona de fórmula (I):



- 20 o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos incluidos hidratos o polimorfos de los mismos, que comprenden la etapa de hacer reaccionar una amina primaria de fórmula (II):



o una sal de la misma con un éster de ácido 2-(bromometil)benzoico de fórmula (III):



en presencia de una base inorgánica, en las cuales

- 25 R es alquilo o arilo;

cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, ciano o cicloalquilo de 3 a 18 átomos de carbono;

R<sup>3</sup> es hidroxilo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, fenilo, bencilo o NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>;

- 30 cada uno de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> es independientemente hidrógeno, halo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, nitro, ciano, hidroxilo o -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>; o dos cualesquiera de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> en átomos de carbono adyacentes, junto con el anillo de fenileno expuesto, son naftilideno;

cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, fenilo o bencilo; o uno

de  $R^4$  y  $R^5$  es hidrógeno y el otro es  $-\text{COR}^6$  o  $-\text{SO}_2\text{R}^6$ ; o  $R^4$  y  $R^5$  tomados conjuntamente son tetrametileno, pentametileno, hexametileno o  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{X}^5\text{CH}_2\text{CH}_2-$  en que  $\text{X}^5$  es  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$  o  $-\text{NH}-$ ;

5 cada uno de  $R^4$  y  $R^5$  es independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, fenilo o bencilo; o uno de  $R^4$  y  $R^5$  es hidrógeno y el otro es  $-\text{COR}^6$  o  $-\text{SO}_2\text{R}^6$ ; o  $R^4$  y  $R^5$  tomados conjuntamente son tetrametileno, pentametileno, hexametileno o  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{X}^5\text{CH}_2\text{CH}_2-$  en que  $\text{X}^5$  es  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$  o  $-\text{NH}-$ ; y

cada uno de  $R^6$  y  $R^6$  es independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono o fenilo.

10 Puede ser usada cualquier base inorgánica que catalice o favorezca la reacción de sustitución nucleofílica entre un bromuro bencílico y una amina primaria, como la reacción inicial entre la fórmula (II) la fórmula (III). Ejemplos no limitantes de bases inorgánicas adecuadas incluyen hidróxidos metálicos como hidróxido de potasio e hidróxido de sodio, carbonatos metálicos como carbonato de potasio y carbonato de sodio, hidrógeno-carbonatos metálicos como hidrógeno-carbonato de sodio e hidrógeno-carbonato de potasio, hidruros metálicos y sus combinaciones. En una realización, la base inorgánica es hidrógeno-carbonato de sodio. En otra realización, la base inorgánica es hidrógeno-carbonato de sodio. En otra realización, la base inorgánica es carbonato de potasio. La relación en moles de la base inorgánica de fórmula (I) puede estar en el intervalo de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 3:1. En algunas realizaciones, la relación en moles de la base inorgánica de fórmula (I) es de aproximadamente 1,5:1 a aproximadamente 2,5:1. En otras realizaciones, la relación en moles de la base inorgánica de fórmula (I) es de aproximadamente 2,0:1 a aproximadamente 2,2:1.

20 La reacción entre la fórmula (II) y la fórmula (III) se puede producir en un disolvente como acetonitrilo, acetato de etilo, cetonas como acetona y metil-etil-cetona, éteres como dietil-éter y tetrahidrofurano, diclorometano, cloroformo, N-metil-pirrolidinona, dimetilformamida, dimetilsulfóxido y sus combinaciones. En general, la elección de un disolvente adecuado puede estar basada en muchos factores como la solubilidad de la base inorgánica en el disolvente, la basicidad o acidez del disolvente y el efecto del disolvente sobre la basicidad de la base inorgánica. En una realización, el disolvente es acetonitrilo y la base inorgánica es carbonato de potasio. En otra realización, el disolvente es dimetilformamida y la base inorgánica es hidrógeno-carbonato de sodio.

25 La temperatura de la reacción puede ser cualquier temperatura útil para la reacción entre la fórmula (II) y la fórmula (III) según un experto en la técnica. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la temperatura de la reacción es entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 120°C. En algunas realizaciones de interés, la temperatura de la reacción es entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 100°C. En otras realizaciones de interés, la temperatura de la reacción es entre aproximadamente 70°C y aproximadamente 100°C. En una realización particular, el disolvente es acetonitrilo y la temperatura de la reacción es el punto de ebullición de acetonitrilo, es decir, 81-82°C.

30 El tiempo de reacción puede ser cualquier tiempo útil para la reacción entre la fórmula (II) y la fórmula (III) según un experto en la técnica. En general, cuanto mayor sea la temperatura de la reacción, más corto es el tiempo de reacción. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, el tiempo de reacción es desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 24 horas. En algunas realizaciones de interés, el tiempo de reacción es entre aproximadamente 1 ya aproximadamente 5 horas. En una realización particular de interés, el tiempo de reacción es de aproximadamente 2 a 4 horas a 81-82°C.

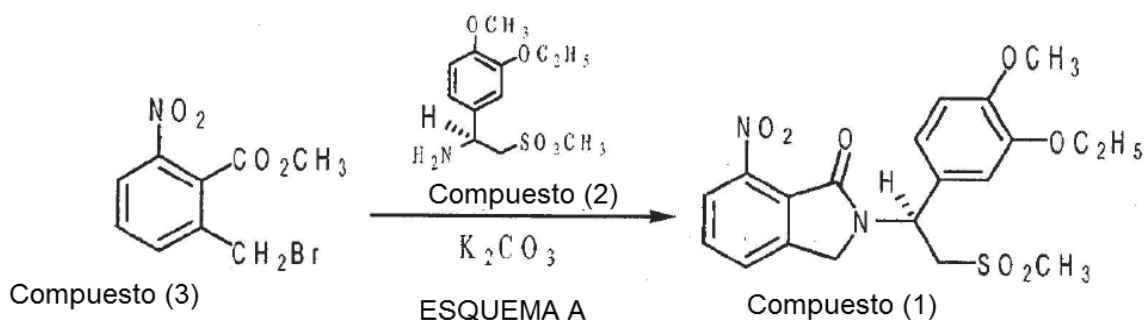
35 La relación del éster de ácido 2-(bromometil)benzoico de fórmula (III) respecto a la amina primaria de fórmula (II) puede ser cualquier relación en moles útil para la reacción entre la fórmula (II) y la fórmula (III) según un experto en la técnica. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la relación en moles de fórmula (III) a fórmula (II) puede ser entre aproximadamente 1:0,8 y aproximadamente 1:1,3. En otras realizaciones, la relación en moles de fórmula (III) a fórmula (II) es entre aproximadamente 1:0,9 y aproximadamente 1:1,2. En realizaciones adicionales, la relación en moles de fórmula (III) a fórmula (II) es entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 1:1,1.

40 Si se desea una mezcla racémica de fórmula (I), puede ser usada una mezcla racémica de fórmula (II). Inversamente, si se desea una fórmula (I) enantiómeramente pura, puede ser usada una fórmula (II) enantiómeramente pura. Algunos ejemplos no limitantes de fórmula (II) incluyen (1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanosulfonil-etilamina y (1R)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanosulfonil-etilamina. Alternativamente, si se desea una fórmula (I) enantiómeramente pura, puede ser preparada una mezcla racémica de fórmula (I) y ser seguidamente resuelta en los enantiómeros mediante técnicas convencionales de resolución como resolución biológica y resolución química. En general, la resolución biológica usa un microbio que metaboliza un enantiómero específico, dejando el otro enantiómero solo. En la resolución química, la mezcla racémica es convertida en dos diastereoisómeros que pueden ser separados por técnicas convencionales como cristalización fraccionada y cromatografías. Una vez separadas, las formas diastereoisómeras pueden ser convertidas nuevamente por separado en los enantiómeros. En una realización, el compuesto de isoindolin-1-ona de fórmula (I) es una mezcla racémica. En otra realización, el compuesto de isoindolin-1-ona de fórmula (I) es el enantiómero (+). En una realización adicional, el compuesto de isoindolin-1-ona de fórmula (I) es el enantiómero (-).

En algunas realizaciones de los compuestos de isoindolin-1-ona de fórmula (I), cada uno de  $R^1$  y  $R^2$  es

independientemente alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono. En una realización particular,  $R^1$  es metoxi y  $R^2$  es etoxi. En otras realizaciones, cada uno de  $X^2$ ,  $X^3$  y  $X^4$  es hidrógeno, y  $X^1$  es nitro,  $-NH_2$  o  $-NHCOR^6$ , en que  $R^6$  es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono o fenilo. En una realización,  $X^1$  es  $-NHCOR^6$  y  $R^6$  es ciclopropilo. En algunas realizaciones,  $R^3$  es metilo. En otra realización, R es metilo.

- 5 En una realización particular, el compuesto de isoindolin-1-ona de fórmula (I) es el compuesto (1), es decir, (1S)-7-nitro-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]isoindolin-1-ona, en que  $X^1$  es nitro; cada uno de  $X^2$ ,  $X^3$  y  $X^4$  es hidrógeno;  $R^3$  es metilo;  $R_1$  es metoxi y  $R_2$  es metoxi. Haciendo referencia al Esquema A siguiente, el compuesto (1) puede ser preparado a partir de la reacción entre el compuesto (2) (es decir, (1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanosulfonil-etilamina) y el compuesto (3) (es decir, 2-bromometil-6-nitrobenzoato de metilo) en presencia de un catalizador inorgánico como carbonato de potasio e hidrógeno-carbonato de sodio. En otra realización, la (1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanosulfonil-etilamina es sustituida con (1R)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanosulfonil-etilamina para formar (1N)-7-nitro-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]isoindolin-1-ona.

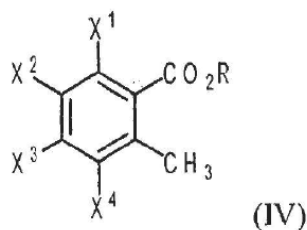


- 15 La reacción entre el compuesto (2) y el compuesto (3) se puede producir en un disolvente. En algunas realizaciones, el disolvente es acetonitrilo, el tiempo de reacción es de aproximadamente 1 a 24 horas y el catalizador inorgánico es carbonato de potasio. En otras realizaciones, el tiempo de reacción es de aproximadamente 2 a 4 horas y la reacción se produce en acetonitrilo en reflujo. En realizaciones adicionales, la reacción se produce en DMF durante aproximadamente 15-18 horas a aproximadamente 70-100°C en presencia de hidrógeno-carbonato de sodio.

- 20 Opcionalmente, el compuesto de isoindolin-1-ona de fórmula (I) puede ser convertido en una sal ácida haciendo reacción la fórmula (I) con un ácido en una relación en moles, por ejemplo, de aproximadamente 1:1. Ejemplos no limitantes de ácidos adecuados incluyen ácido metanosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido 4-(trifluorometil)benzoico, ácido p-toluenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico. En una realización, el compuesto de isoindolin-1-ona de fórmula (I) es convertido en una sal de hidrocloreuro con ácido clorhídrico 12 N a una temperatura entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 22°C.

- 25 La amina primaria de fórmula (II) puede ser preparada mediante la reacción entre una sulfona y un derivado de benzaldehído y otros métodos conocidos en la técnica. Las reacciones entre sulfonas y derivados de benzaldehído han sido descritas en la patente de EE.UU. nº 6.020.358 y en la publicación de la patente de EE.UU. nº 2004/0204448.

- 30 El éster de ácido 2-(bromometil)benzoico de fórmula (III) puede ser preparado mediante cualquier método conocido por un experto en la técnica. En ciertas realizaciones, el éster de ácido 2-(bromometil)benzoico de fórmula (III) puede ser preparado haciendo reaccionar un éster de ácido 2-metilbenzoico de fórmula (IV).



con un agente de bromación, en la que R,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  y  $X^4$  son como se definieron anteriormente.

- 35 El agente de bromación puede ser cualquier agente de bromación conocido que pueda sustituir un hidrógeno bencílico con un grupo bromo. Ejemplos no limitantes de agentes de bromación adecuados incluyen 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, N-bromosuccinimida, bromotriclorometano, un complejo de bromo de copolímero de estireno-vinilpiridina, bromo, bromuro de cobre (II), una mezcla de bromato de sodio y bromotrimetilsilano y sus combinaciones. En algunas realizaciones, el agente de bromación es 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína. Algunos agentes de bromación útiles han sido descritos, por ejemplo, por Baldwin et al., Synthetic Commun., 1976, 6(2), 109;



Lee et al., Bull. Korean. Chem. Soc., 1995, 16, 371; Stephenson, Org. Synth., 1963, Collective Vol. 4, 984; Pizey, Synthetic Reagent, Halsted Press, New York, 1974, Vol. 2, 1-63; Sket et al., J. Org. Chem., 1986, 51, 929; y Chaintreau et al., Synth.Comm., 1981, 11, 669.

5 Opcionalmente, la reacción de bromación bencílica entre la fórmula (IV) y el agente de bromación se puede producir en presencia de un iniciador de radicales libres. Un radical libre es generalmente un átomo o grupo de átomos que  
 10 tiene al menos un electrón sin aparear. Un iniciador de radicales libres es generalmente una sustancia que es capaz de iniciar la producción de radicales libres. Puede ser usado cualquier iniciador de radicales libres conocido en la técnica para la reacción de bromación bencílica entre la fórmula (IV) y el agente de bromación. Ejemplos no  
 15 limitantes de iniciadores de radicales libres adecuados incluyen compuestos azoicos, dialquil-peróxidos, hidropéroxidos, peróxidos orgánicos, peróxidos de diacilo, peroxi-ésteres, peróxidos poliatómicos, peróxidos organometálicos y sus combinaciones. Algunos iniciadores de radicales libres han sido descritos por Denisov et al, Handbook of Free Radical Initiators, 2003, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey. En algunas realizaciones, el iniciador de radicales es 2,2'-azobisisobutironitrilo, 2,2'-azobis(2,4-dimetilvaleronitrilo), 2,2'-azobis(metoxidimetilvaleronitrilo), 2,2'-azobis(2-metilbutironitrilo), 1,1'-azobis(cianociclohexano), 4,4'-azobis(ácido 4-cianovalérico) o peróxido de benzoilo, todos los cuales pueden ser adquiridos de un proveedor como la empresa Dupont y Aldrich Chemicals; o pueden ser preparados según métodos sintéticos conocidos. En una realización particular, el iniciador de radicales libres es 2,2'-azobisisobutironitrilo.

20 La relación del iniciador de radiales libres respecto al agente de bromación puede ser cualquier relación en moles útil para la reacción de bromación bencílica entre el agente de formación y la fórmula (IV) según un experto en la técnica. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la relación en moles del iniciador de radicales libres respecto al agente de bromación puede ser entre aproximadamente 0,01:1 y aproximadamente 0,5:1. En otras realizaciones, la relación en moles del iniciador de radicales libres respecto al agente de bromación es entre aproximadamente 0,05:1 y aproximadamente 0,25:1. En realizaciones adicionales, la relación en moles del iniciador de radicales libres respecto al agente de bromación es entre aproximadamente 0,07:1 y aproximadamente 0,15:1.

25 La temperatura de la reacción puede ser cualquier temperatura útil para la reacción entre el agente de bromación y la fórmula (IV) según un experto en la técnica. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la temperatura de la reacción es entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 120°C. En algunas realizaciones de interés, la temperatura de la reacción es entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 90°C. En otras realizaciones de interés, la temperatura de la reacción es entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 70°C. En una realización particular, el disolvente es acetato de metilo y la temperatura de la reacción es la temperatura de reflujo del acetato de metilo, es decir, entre aproximadamente 55 y 60°C.

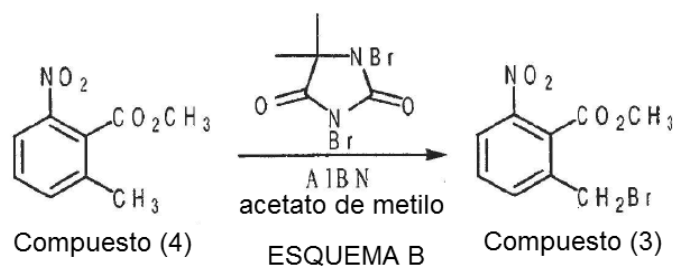
30 El tiempo de la reacción puede ser cualquier tiempo útil para la reacción entre el agente de bromación y la fórmula (IV) según un experto en la técnica. En general, cuanto mayor sea la temperatura de la reacción, más corto es el tiempo de reacción. Por ejemplo, en ciertos casos, el tiempo de reacción es entre aproximadamente 1 y aproximadamente 24 horas. En algunas realizaciones de interés, el tiempo de reacción es entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 horas. En una realización particular de interés, el tiempo de reacción es de aproximadamente 6 a 8 horas a entre aproximadamente 55 y 60°C.

35 La relación del agente de bromación respecto a la fórmula (IV) puede ser cualquier relación en moles útil para la reacción entre el agente de formación y la fórmula (IV) según un experto en la técnica. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la relación en moles del agente de bromación respecto a la fórmula (IV) es entre aproximadamente 0,5:1 y aproximadamente 1,5:1. En otras realizaciones, la relación en moles es entre 0,75:1 y aproximadamente 1:1. En realizaciones adicionales, la relación en moles es entre 0,55:1 y aproximadamente 0,75:1.

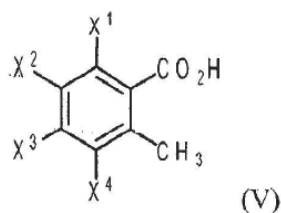
40 La reacción de bromación bencílica se puede producir en un disolvente. Puede ser usado cualquier disolvente que no reacciones con el agente de bromación. Ejemplos no limitantes de disolventes adecuados incluyen acetato de metilo, acetonitrilo, acetato de etilo, éteres como dietil-éter y tetrahidrofurano, diclorometano, cloroformo, N-metilpirrolidinona, dimetil-formamida, dimetil-sulfóxido y sus combinaciones.

45 En algunas realizaciones del éster de ácido 2-metilbenzoico de fórmula (IV), cada uno de  $X^2$ ,  $X^3$  y  $X^4$  es hidrógeno; y  $X^1$  es nitro,  $-NH^2$  o  $-NHCOR^6$  en que  $R^6$  es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono o fenilo. En otras realizaciones,  $X^1$  es  $-NHCOR^6$  y  $R^6$  es ciclopropilo. En realizaciones adicionales, R es metilo

50 Una realización particular del éster de ácido 2-metilbenzoico de fórmula (IV) es el compuesto (3), es decir, 2-bromometil-6-nitrobenzoato de metilo en el que  $X^1$  es nitro, cada uno de  $X^2$ ,  $X^3$  y  $X^4$  es hidrógeno y R es metilo. Haciendo referencia al Esquema B siguiente, el compuesto (3) puede ser preparado a partir de una reacción entre el compuesto (4) (es decir, 2-metil-6-nitrobenzoato de metilo) y 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (DBH) en presencia de un iniciador de radicales libres como 2,2'-azobisisobutironitrilo (AIBN) en acetato de metilo. En una realización particular, la relación en moles de compuesto (4) respecto a DBH y respecto a AIBN es de aproximadamente 1,02 a aproximadamente 0,57 a aproximadamente 0,05.



El éster de ácido 2-metilbenzoico de fórmula (IV) puede ser adquirido de un proveedor comercial o ser preparado haciendo reaccionar un agente de esterificación con un ácido 2-metilbenzoico de fórmula (V):



5 en la que  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  y  $X^4$  son como se definieron anteriormente.

Puede ser usado cualquier agente de esterificación que convierta el grupo  $-\text{CO}_2\text{H}$  de fórmula (B) en un grupo  $-\text{CO}_2\text{R}$  para la reacción de esterificación. En algunas realizaciones, la reacción de esterificación puede ser catalizada o favorecida con ácidos de Broensted, ácidos de Lewis, resinas de intercambio iónico, zeolitas y similares. En otras realizaciones, la reacción de esterificación puede ser catalizada o favorecida con un catalizador básico como aminas, carbonatos metálicos, hidrógeno-carbonatos metálicos, hidróxidos metálicos y similares. Ejemplos no limitantes de un agente de esterificación adecuado incluyen alcoholes, alcóxidos metálicos, éteres, haluros de alquilo, diazometano y ortoésteres. Las esterificaciones de ácidos para formar ésteres han sido descritas por Junzo Otera, "Esterification: Methods, Reactions, and Applications", Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, pag. 3-174, (2003). La esterificación de ácidos carboxílicos con ortoésteres ha sido descrita en la bibliografía, como por Yoshino et al., Synlett, 2004, 9, 1604; y Trujillo et al., Tetrahedron Lett., 1993, 34, 7355. Ejemplos no limitantes de ortoésteres adecuados incluyen ortoacetato de trimetilo, ortoformiato de trimetilo, ortoformiato de trietilo, ortoacetato de trietilo, ortopropionato de trietilo y similares. En algunas realizaciones, el agente de esterificación es un ortoéster. En realizaciones adicionales, el ortoéster es ortoacetato de trimetilo.

La temperatura de la reacción de esterificación puede ser cualquier temperatura para la reacción entre el agente de esterificación de fórmula (V) según un experto en la técnica. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la temperatura de la reacción de esterificación es entre aproximadamente  $0^\circ\text{C}$  y aproximadamente  $120^\circ\text{C}$ . En algunas realizaciones de interés, la temperatura de la reacción de esterificación es entre aproximadamente  $20^\circ\text{C}$  y aproximadamente  $100^\circ\text{C}$ . En otras realizaciones de interés, la temperatura de la reacción de esterificación es entre aproximadamente  $80^\circ\text{C}$  y aproximadamente  $120^\circ\text{C}$ . En una realización particular, el agente de esterificación es ortacetato de trimetilo y la temperatura de la reacción es entre aproximadamente  $95$  y  $100^\circ\text{C}$ .

El tiempo de reacción puede ser cualquier tiempo útil para la reacción entre el agente de esterificación de fórmula (V) según un experto en la técnica. En general, cuanto mayor sea la temperatura de reacción, más corto es el tiempo de reacción. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, el tiempo de reacción es de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas. En algunas realizaciones de interés, el tiempo de reacción es entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 horas. En una realización particular de interés, el agente de esterificación es ortoacetato de trimetilo y el tiempo de reacción es de aproximadamente 1 a 2 horas a entre aproximadamente  $95$  y  $100^\circ\text{C}$ .

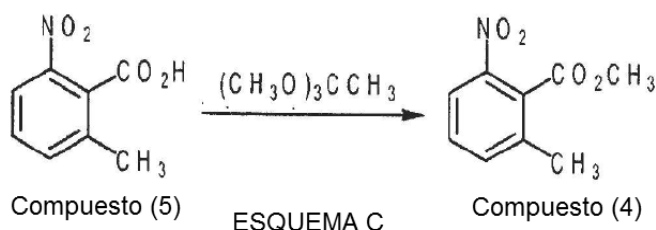
La relación del agente de esterificación de fórmula (V) puede ser cualquier relación en moles útil para la reacción de esterificación según un experto en la técnica. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la relación en moles del agente de esterificación de fórmula (V) es entre aproximadamente 2:1 y aproximadamente 0,5:1. En otras realizaciones, la relación en moles es entre 1,75:1 y aproximadamente 0,75:1. En realizaciones adicionales, la relación en moles es entre 1,5:1 y aproximadamente 1:1.

La reacción de esterificación se puede producir en ausencia o presencia de un disolvente. En algunas realizaciones, la reacción de esterificación se produce en ausencia de un disolvente. En otras realizaciones, la reacción de esterificación se produce en presencia de un disolvente. Puede ser usado cualquier disolvente que no reaccione con el agente de esterificación. Ejemplos no limitantes de disolventes adecuados incluyen acetato de metilo, acetonitrilo, acetato de etilo, éteres como dietil-éter y tetrahidrofurano, diclorometano, cloroformo, N-metil-pirrolidinona, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, líquidos iónicos y sus combinaciones. En general, un líquido iónico puede ser cualquier sal orgánica con un punto de fusión bajo, preferentemente inferior a  $100^\circ\text{C}$  y, más preferentemente, inferior

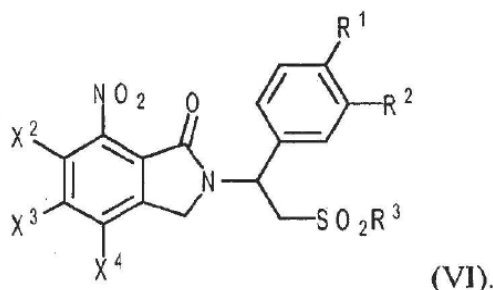
a la temperatura ambiente. Se ha informado que el uso de un líquido iónico como el disolvente puede mejorar el rendimiento de las reacciones de esterificación. Ejemplos no limitantes de líquidos iónicos adecuados incluyen líquidos iónicos exentos de halógenos (por ejemplo, tosilato de 1-etil-3-metilimidazolio, octil-sulfato de 1-butil-3-metilimidazolio y 2-(2-metoxietoxi)etil-sulfato de 1-butil-3-metilimidazolio), compuestos de imidazolio (por ejemplo, bromuro de 1-etil-3-metilimidazolio, hexafluorofosfato de 1-etil-3-metilimidazolio y hexafluorofosfato de 1-butil-3-metilimidazolio) y compuestos de piridinio (por ejemplo, cloruro de 1-butil-4-metilpiridinio y hexafluorofosfato de 1-butil-4-metilpiridinio), compuestos de fosfonio, compuesto de tetraalquilamonio y sus combinaciones. Algunos líquidos iónicos se describen en las publicaciones Wasserscheid et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000, 39, 3772; Welton, *Chem. Rev.* 1999, 99, 2071; Sheldon, *Chem. Commun.* 2001, 2399; and Dupont et al., *Chem. Rev.* 2002, 102, 3667.

En algunas realizaciones del éster de ácido 2-metilbenzoico de fórmula (V), cada uno de  $X^2$ ,  $X^3$  y  $X^4$  en la fórmula (I) es hidrógeno; y  $X^1$  es nitro,  $-NH_2$  o  $-NHCOR^6$ , en que  $R^6$  es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono o fenilo. En una realización,  $X^1$  es  $-NHCOR^6$  y  $R^6$  es ciclopropilo.

En una realización particular, el éster de ácido 2-metilbenzoico de fórmula (IV) es el compuesto (4), es decir, 2-metil-6-nitrobenzoato de metilo en que  $X^1$ ; cada uno de  $X^2$ ,  $X^3$  y  $X^4$  es hidrógeno; R es metilo. Haciendo referencia al Esquema C siguiente, el compuesto (4) puede ser preparado a partir de una reacción entre compuesto (5) (es decir, ácido 2-metil-6-nitrobenzoico) y ortoacetato de trimetilo en presencia de un disolvente o catalizador. La temperatura de la reacción entre ortoacetato de trimetilo y ácido 2-metilbenzoico de fórmula (V) puede ser entre aproximadamente 80 y aproximadamente 120°C. La relación en moles de ortoacetato de trimetilo respecto a la fórmula (V) puede ser entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 2:1. En una realización particular, la temperatura de la reacción es entre aproximadamente 95 y aproximadamente 100°C y la relación en moles de ortoacetato de trimetilo respecto a la fórmula (V) es de aproximadamente 1,5:1.

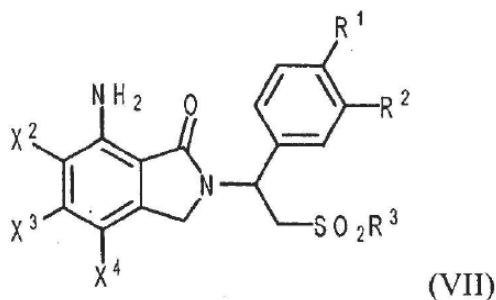


En una realización particular, el compuesto de isoindolin-1-ona de fórmula (I) es un compuesto de 7-nitroisoindolin-1-ona que tiene la siguiente fórmula:



en la que  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se definieron anteriormente. En algunas realizaciones, cada uno de  $X^2$ ,  $X^3$  y  $X^4$  es hidrógeno, cada uno de  $R^1$  y  $R^2$  es independientemente alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono; y  $R^3$  es alquil de 1 a 8 átomos de carbono. En una realización adicional,  $R^1$  es metoxi;  $R^2$  es etoxi y  $R^3$  es metilo.

En otra realización, el compuesto de isoindolin-1-ona de fórmula (I) es un compuesto de 7-aminoisoindolin-1-ona que tiene la siguiente fórmula:



en la que  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se definieron anteriormente. El compuesto de 7-aminoisoindolin-1-ona de fórmula (VII) puede ser preparado haciendo reaccionar la amina primaria de fórmula (II) con el éster de ácido 2-(bromometil)benzoico de fórmula (III) en la que  $X^1$  es  $-NH_2$ . En general, el grupo amino primario de fórmula (II) es más reactivo que el grupo amino aromático de fórmula (VIII) en reacciones de sustitución nucleofílica. Sin embargo, si es necesario, el grupo amino aromático de fórmula (VII) puede ser protegido mediante un grupo protector antes de la reacción y suprimido después de la reacción. Puede ser usado cualquier grupo protector de amino conocido por un experto en la técnica. Ejemplos no limitantes de grupos protectores de amino adecuados incluyen grupos acilo (por ejemplo, formilo, acetilo y benzoilo), derivados de urea y uretano y derivados de alquilo y arilo. Se describen algunos grupos protectores de amino por Jif MacOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry," Plenum Pub. Corp., Capítulo 2 (1973). La reacción entre la fórmula (II) y la fórmula (III) ha sido expuesta con anterioridad.

Alternativamente, el compuesto de 7-aminoisoindolin-1-ona de fórmula (VII) puede ser preparado reduciendo el compuesto de 7-nitroisoindolin-1-ona de fórmula (VI) con un agente reductor. El agente reductor puede ser cualquier agente reductor conocido en la técnica que pueda reducir un grupo nitro a una amina primaria. Ejemplos no limitantes de estos agentes reductores incluyen hidrógeno más un catalizador (hidrogenación catalítica), metales reductores en un ácido como ácido clorhídrico y ácido acético, sulfuro de sodio y solución de hidróxido de amonio, zinc en solución de formiato de amonio, solución de magnesio en monoformiato de hidrazinio y cloruro de estaño en ácido clorhídrico diluido. Ejemplos no limitantes de catalizador de hidrogenación adecuado incluyen paladio (Pd) y platino (Pt). Ejemplos no limitantes de metales reductores adecuados incluyen hierro, amalgama de zinc, zinc y estaño. En una realización particular, el agente reductor es hidrógeno más un catalizador. En una realización adicional, el catalizador es un catalizador de Pd. En otra realización, el catalizador es 5% de Pd/C. En otra realización, el catalizador es 10% de Pd/C.

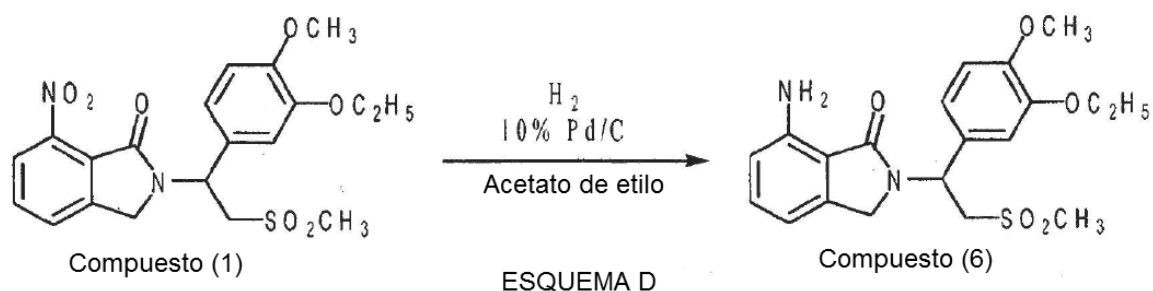
La hidrogenación catalítica se lleva a cabo generalmente a una presión de hidrógeno que conduce a la reacción hasta su compleción sustancial. En una realización particular, la hidrogenación catalítica se lleva a cabo a una presión de hidrógeno entre aproximadamente 2,7 y 3,5 bares (aproximadamente 270000 a 350000 pascales).

En una realización, la hidrogenación catalítica se realiza a temperatura ambiente. La hidrogenación catalítica se realiza generalmente hasta que la reacción está sustancialmente completa. En una realización particular, la hidrogenación catalítica se realiza durante aproximadamente 1-24 horas a una temperatura entre aproximadamente 15°C y aproximadamente 50°C. En una realización adicional, la hidrogenación catalítica se realiza durante aproximadamente 4-6 horas a aproximadamente 35-45°C.

La hidrogenación catalítica se puede producir en un disolvente. En una realización, la hidrogenación catalítica se realiza en un disolvente prótico, como alcoholes, agua y sus combinaciones. En una realización adicional, el disolvente de alcohol se selecciona entre el grupo que consiste en metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, t-butanol y sus combinaciones. En otra realización, la hidrogenación catalítica se realiza en un disolvente aprótico apolar como 1,4-dioxano. En otra realización adicional, la hidrogenación catalítica se realiza en un disolvente aprótico polcar como acetato de etilo, acetonitrilo, acetona, DMSO, DMF y THF. En una realización de interés, el disolvente es un disolvente prótico. Un una realización adicional de interés, el disolvente para la hidrogenación catalítica es acetato de etilo.

En algunas realizaciones del compuesto de 7-aminoisoindolin-1-ona de fórmula (VII), cada uno de hidrógeno, En otras realizaciones, cada uno de  $R^1$  y  $R^2$  es independientemente alcoxi de 1 a  $r$  átomos de carbono,  $R^3$  es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono. en tras realizaciones,  $R^1$  es metoxi y  $R^2$  es etoxi. en realizaciones adicionales,  $R^3$  es metilo.

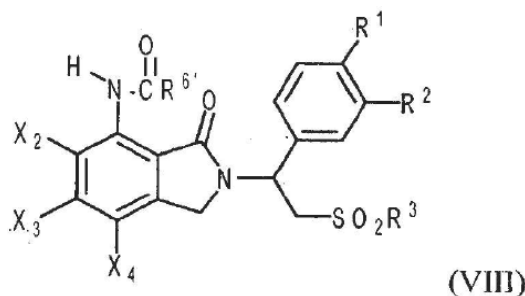
En una realización particular, el compuesto de 7-aminoisoindolin-1-ona de fórmula (VII) es el compuesto (6) en el que  $X^1$  es  $-NH_2$ , cada uno de  $X^2$ ,  $X^3$  y  $X^4$  es hidrógeno;  $R^1$  es metoxi;  $R^2$  es etoxi y  $R^3$  es metilo. Haciendo referencia al Esquema D siguiente, el compuesto (6) puede ser preparado reduciendo el compuesto (1) con hidrógeno en presencia de 10% de catalizador de Pd/C. En una realización adicional, la hidrogenación catalítica se produce a una presión de hidrógeno entre aproximadamente 2,7 y 3,1 bares.



Si se desea una mezcla racémica de compuesto (6), puede ser usada una mezcla racémica de compuesto (1). Inversamente, si se desea un compuesto (6) enantiómeramente puro, puede ser usado un compuesto (1) enantiómeramente puro. Alternativamente, si se desea un compuesto (6) enantiómeramente puro, puede ser preparada una mezcla racémica de compuesto (6) y ser seguidamente resuelta en los enantiómeros mediante técnicas de resolución convencionales como resolución biológica y resolución química. En una realización, el compuesto (6) es una mezcla racémica. En otra realización, el compuesto (6) es el enantiómero (+). En una realización adicional, el compuesto (6) es el enantiómero (-).

Opcionalmente, el compuesto de 7-aminoisindolin-1-ona de fórmula (VII) puede ser convertido en una sal ácida haciendo reaccionar la fórmula (VII) con un ácido en una relación en moles de 1:1. Ejemplos no limitantes de ácido adecuado incluyen ácido metanosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido 4-(trifluorometil)benzoico, ácido p-toluenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico. En una realización, la fórmula (VII) es convertida en una sal de hidrocloreto con ácido clorhídrico 12 N a una temperatura entre 0°C y 22°C.

En otra realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de amida que tiene la siguiente fórmula:



en la que  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se definieron anteriormente,  $R^{6'}$  es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono o fenilo. El compuesto de amida de fórmula (VIII) puede ser preparado haciendo reaccionar la amina primaria de fórmula (II) con el éster de ácido 2-(bromometil)benzoico de fórmula (III) en la que  $X^1$  es  $-NHCOR^{6'}$ . La reacción entre la fórmula (II) y la fórmula (III) ha sido expuesta anteriormente.

Alternativamente, el compuesto de amida de fórmula (VIII) puede ser preparado haciendo reaccionar la 7-aminoisindolin-1-ona de fórmula (VIII) o su sal ácida con un haluro de acilo que tiene la fórmula  $R^{6'}$ -C(O)-Ha en la que  $R^{6'}$  se define como anteriormente y Ha es F, Cl, Br o I. La reacción entre el compuesto de fórmula (VII) o su sal ácida y el haluro de acilo se puede producir en un disolvente, como acetato de etilo, acetona, metil-etil-cetona, dietil-éter, tetrahidrofurano, acetonitrilo, diclorometano, cloroformo, N-metil-pirrolidinona, dimetilformamida, dimetilsulfóxido y sus mezclas. En una realización, el disolvente es acetato de etilo.

La temperatura de reacción de la reacción de acilación puede ser cualquier temperatura útil para la reacción de acilación según un experto en la técnica. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la temperatura de la reacción para la reacción de acilación entre el haluro de acilo de fórmula (VII) o su sal ácida puede ser entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 50°C. En una realización de interés, la temperatura de la reacción es entre aproximadamente 15°C y aproximadamente 25°C.

Opcionalmente, la reacción de acilación se puede producir en presencia de un catalizador básico, como aminas orgánicas. Ejemplos no limitantes de aminas orgánicas incluyen trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina y DBU, imidazol y sus combinaciones. En una realización de interés, el catalizador es trietilamina. En otra realización de interés, el catalizador es imidazol. En una realización adicional de interés, el catalizador es N,N-diisopropiletilamina.

El tiempo de reacción para la reacción de acilación puede ser cualquier período de tiempo útil para la reacción de acilación según un experto en la técnica. En general, cuanto mayor sea la temperatura de la reacción, más corto es el tiempo de reacción. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, el tiempo de reacción para la reacción de acilación varía de 1 a 24 horas. En una realización de interés, el tiempo de reacción es entre aproximadamente 4 y

aproximadamente 6 horas a una temperatura de la reacción entre 20°C y 25°C.

En una realización, el haluro de acilo es añadido a una solución del compuesto de fórmula (VII), seguido de la adición de un catalizador básico. En otra realización, el catalizador básico es añadido a una solución del compuesto de fórmula (VII), seguido de la adición del haluro de ácido. En otra realización, la relación en moles del catalizador básico respecto al compuesto de fórmula (VII) es entre aproximadamente 2:1 y aproximadamente 1:2. En una realización adicional, la relación en moles es entre aproximadamente 1,4:1 y aproximadamente 1:1.

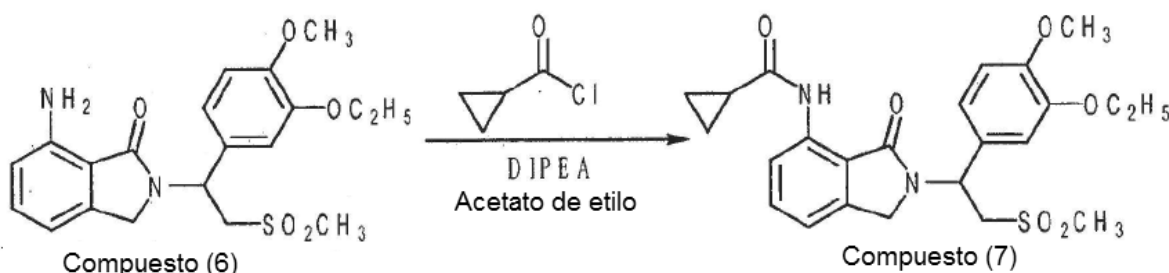
En general, cualquier haluro de acilo que pueda reaccionar con una amina primaria o una amina secundaria puede ser usado para esta realización. Ejemplos no limitantes de haluros de acilo adecuados incluyen cloruro de ciclopropanocarbonilo, cloruro de ciclobutanocarbonilo, cloruro de ciclopentanocarbonilo, cloruro de ciclohexanocarbonilo, cloruro de ciclopentilacetilo, cloruro de 1-metilciclohexanocarbonilo, cloruro de 3-ciclopentilpropanoilo y cloruro de cicloheptanocarbonilo, todos los cuales pueden ser obtenidos en el comercio de un proveedor, como la empresa Aldrich Chemicals, Milwaukee, WI o pueden ser preparados halogenando los correspondientes ácidos carboxílicos ( $R^6\text{COOH}$  en la que  $R^6$  se define como anteriormente) con un agente de halogenación. El agente de halogenación puede ser  $\text{PY}_3$ ,  $\text{PY}_5$  o  $\text{SOY}_2$  en que Y puede ser F, Cl, Br o I. Por ejemplo, un cloruro de acilo (como cloruro de cicloheptanocarbonilo) puede ser preparado haciendo reaccionar el correspondiente ácido carboxílico (ácido cicloheptanocarboxílico) con  $\text{SOCl}_2$  o  $\text{PCl}_5$ . Análogamente, un bromuro de acilo puede ser preparado haciendo reaccionar el correspondiente ácido carboxílico con  $\text{PBr}_5$ .

La relación del haluro de acilo respecto a la Fórmula (VII) puede ser cualquier relación en moles útil para la reacción de acilación según un experto en la técnica. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la relación en moles del haluro de acilo respecto a la fórmula (VII) es entre aproximadamente 2:1 y aproximadamente 0,5:1. En otras realizaciones, la relación en moles es entre aproximadamente 1,75:1 y aproximadamente 0,75:1. En realizaciones adicionales, la relación en moles es entre aproximadamente 1,2:1 y aproximadamente 1:1.

El compuesto acilado de fórmula (VIII) puede ser purificado mediante recristalización con un disolvente. En una realización, el disolvente es tetrahidrofurano, etanol, N-metil-pirrolidinona, metanol, acetato de etilo, isopropanol, ácido acético, agua o una combinación de los mismos. En una realización adicional, el disolvente es una mezcla de tetrahidrofurano y etanol en una relación volumétrica de 3:1 a 1:3.

En algunas realizaciones del compuesto de amida de fórmula (VIII),  $R^6$  es cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono. En realizaciones adicionales,  $R^6$  es ciclopropilo. En otras realizaciones, cada uno de  $R^1$  y  $R^2$  es independientemente alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono y  $R^3$  es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono. En realizaciones adicionales,  $R^1$  es metoxi y  $R^2$  es etoxi. En otras realizaciones, cada uno de  $X^2$ ,  $X^3$  y  $X^4$  es hidrógeno. En otras realizaciones,  $R^3$  es metilo.

En una realización particular, el compuesto de amida de fórmula (VIII) es el compuesto (7) en el que  $X^1$  es  $-\text{NHCO}$ -ciclopropilo; cada uno de  $X^2$ ,  $X^3$  y  $X^4$  es hidrógeno;  $R^1$  es metoxi;  $R^2$  es etoxi y  $R^3$  es metilo. Haciendo referencia al esquema E siguiente, el compuesto (7) puede ser preparado, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (6) con cloruro de ciclopropilcarbonilo en presencia de N,N-diisopropiletilamina. La reacción de acilación se puede producir, por ejemplo, a una temperatura de reacción entre 20°C y 25°C durante aproximadamente 4 a aproximadamente 6 horas en acetato de etilo. La relación en moles de compuesto (6) respecto a cloruro de ciclopropilcarbonilo respecto a N,N-diisopropiletilamina es de aproximadamente 1,1:1,05:1,2.



Si se desea una mezcla racémica de compuesto (7), puede ser usada una mezcla racémica de compuesto (6). Inversamente, si se desea un compuesto (7) enantiómeramente puro, puede ser usado un compuesto (6) enantiómeramente puro. Alternativamente, si se desea un compuesto (7) enantiómeramente, puede ser preparada una mezcla racémica de compuesto (7) y ser seguidamente resuelta en los enantiómeros mediante técnicas convencionales de resolución como resolución biológica y resolución química.

Los compuestos de isoindolin-1-ona de fórmula (I) pueden ser usados para preparar composiciones farmacéuticas para tratar una amplia gama de enfermedades y estados que incluyen, pero sin limitación, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, cánceres, enfermedades cardíacas, enfermedades genéticas,

enfermedades alérgicas, osteoporosis y lupus.

En general, las composiciones farmacéuticas pueden comprender al menos un compuesto de isoindolin-1-ona de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o estereoisómero del mismo y pueden ser administradas a pacientes que van a ser tratados de una amplia gama de enfermedades y estados.

- 5 Opcionalmente, las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación pueden comprender adicionalmente uno o más vehículos, excipientes, diluyentes o agentes activos. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas pueden ser usadas en la preparación de formas de dosificación unitarias únicas e individuales. Las formas de dosificación unitarias únicas son adecuadas para una administración oral, mucosal (por ejemplo, sublingual, nasal, vaginal, cística, rectal, prepucial, ocular, bucal o aural), parenteral (por ejemplo, subcutánea, intravenosa, de inyección de bolos, intramuscular o intraarterial), tópica (por ejemplo, gotas oculares u otras preparaciones oftálmicas), transdermal o transcutánea a un paciente. Ejemplos no limitantes de formas de dosificación incluyen comprimidos; capsulillas; cápsulas, como cápsulas de gelatina elásticas blandas; sellos; píldoras; pastillas; dispersiones; supositorios; polvos; aerosoles (por ejemplos, pulverizaciones nasales o inhaladores); geles; formas de dosificaciones líquidas adecuadas para una administración oral o mucosal a un paciente, que incluyen suspensiones (por ejemplo, suspensiones líquidas acuosa o no acuosas, emulsiones de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite), soluciones y elixires; formas de dosificación líquida adecuadas para una administración parenteral a un paciente; gotas oculares u otras preparaciones oftálmicas adecuadas para una administración tópica; un sólidos esterilizados (por ejemplo, sólidos cristalinos o amorfos) que pueden ser reconstituidos para proporcionar formas de dosificación líquidas adecuadas para una administración parenteral a un paciente.

Las realizaciones particulares proporcionadas en la presente memoria descriptiva son ilustradas mediante las síntesis de 7-nitro-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]isoindolin-1-ona y ciclopropil-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-3-oxoisoindolin-4-il}carboxamida. Las modificaciones de variables que incluyen, pero sin limitación, disolventes de la reacción, tiempos de reacción, temperaturas de la reacción, reactivos, materiales de partida y grupos funcionales en las realizaciones particulares de la síntesis de 7-nitro-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]isoindolin-1-ona y ciclopropil-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-3-oxoisoindolin-4-il}carboxamida serán evidentes para los expertos en la técnica.

### Ejemplos

#### Ejemplo 1 - Preparación de 2-metil-6-nitrobenzoato de metilo

30 Una mezcla de ácido 2-metil-6-nitrobenzoico (300,0 g, 1,66 moles, de la empresa Acros Organics, Morris Plains, NJ) y ortoacetato de trimetilo (298,3 g, 2,48 moles, de la empresa Aldrich Chemicals, Milwaukee, WI) se introdujo en un matraz de 3 bocas de 3 l a aproximadamente 20-25°C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó gradualmente y los componentes de bajo punto de ebullición generados durante la reacción se separaron por destilación a una temperatura interna de 95-100°C. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se enfrió a 20-25°C durante 1-2 horas. Después de que se introdujo heptano (1,50 l, de la empresa Aldrich Chemicals) en la mezcla de reacción durante 1,0-1,5 horas, la mezcla de reacción fue sembrada con 2-metil-6-nitrobenzoato de metilo (0,5 g) y se puso turbia. La suspensión fue enfriada a 0-5°C durante 0,5-1 hora y se mantuvo a 0-5°C durante otras 1,5-2 horas. El sólido se recogió por filtración bajo vacío, se lavó con heptano (3 x 300 ml) y se secó hasta peso constante en una bandeja a 30-35°C bajo vacío a 100-120 torr. El rendimiento de 2-metil-6-nitrobenzoato de metilo fue de 292,0 g (91%), basado en 300,0 g de ácido 2-metil-6-nitrobenzoico. El producto se encontró que tenía una pureza de >99% medida mediante HPLC basada en el porcentaje por área y un contenido de agua de <0,1% medido mediante titulación de Karl Fisher.

#### Ejemplo 2 - Preparación de 2-bromometil-6-nitrobenzoato de metilo

45 Una mezcla de 2-metil-6-nitrobenzoato de metilo (200,0 g, 1,02 moles, previamente preparado), 1-3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (DBH, 162,0 g, 0,57 moles, de la empresa Aldrich Chemicals) y acetato de metilo (1,20 l, de la empresa Aldrich Chemicals) se introdujo en un matraz de tres bocas de 3 l a aproximadamente 20-25°C bajo nitrógeno. Después de que la mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 0,5-1 hora, se introdujo una solución de 2,2'-azobisisobutironitrilo (AIBN, 8,6 g, 53 mmol, de la empresa Aldrich Chemicals) en 100 ml de acetato de metilo durante 15-30 minutos. La mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 6,5-8 horas hasta que la cantidad de 2-metil-6-nitrobenzoato sin reaccionar era menor que 5-10%. La mezcla de reacción se enfrió a 15-18°C y se mantuvo a 15-18°C durante 50-60 minutos. El sólido se filtró, se lavó con acetato de metilo (2x100 ml) frío (es decir, 5-10°C) hasta que permanecía menos de 3% de 2-bromometil-6-nitrobenzoato de metilo en el sólido. Seguidamente, después de que se introdujo heptano (1,00 l) en el filtrado, la fase orgánica de la capa superior se lavó con 2% de salmuera (2x500 ml) y agua desionizada (1-2 x 500 ml) hasta que hubo menos de 0,5% (porcentaje de área a 210 nm) de 5,5-dimetilhidantoína sin reaccionar, según medición mediante HPLC. Después de que la solución se concentró bajo presión reducida para separar aproximadamente 1,80-1,90 l de acetato de metilo, se introdujo metil-terc-butil-éter (MTBE, 300 ml). Después de que la mezcla de reacción se llevó a reflujo a 65-70°C durante 10-15 minutos, la solución se enfrió a 50-55°C durante aproximadamente 0,5-1 hora y fue sembrada con 500 mg de 2-bromometil-6-nitrobenzoato de metilo a 45-50°C. La suspensión se enfrió a 20-25°C y se mantuvo a 20-25°C durante 2-3 horas.

Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron a 5-10°C con una mezcla fría de heptano y MTBE en una relación volumétrica de 1:2 (2x100 ml) y se secó hasta peso constante a 20-25°C bajo un vacío a 100-120 torr. El rendimiento de 2-bromometil-6-nitrobenzoato de metilo fue de 185,2 g (66%), basado en 200,0 g de aportación de 2-metil-6-nitrobenzoato de metilo. El producto se encontró que tenía una pureza de >98% medida mediante HPLC basada en porcentaje por área y un contenido de agua de <0,1% medido mediante titulación de Karl Fisher.

#### Ejemplo 3 - Preparación de (1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanolsulfonil-etilamina

Después de que una mezcla de sal de (1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanolsulfonil-etilamina-N-acetil-L-leucina (1,10 kg, 2,46 moles), agua desionizada (4,40 l) y diclorometano (DCM, 5,50 l) se introdujo en un recipiente de reacción, se introdujo una solución de hidróxido de sodio (196,0 g, 4,90 moles) en 1,00 l de agua desionizada en el recipiente de reacción durante aproximadamente 5 minutos a 15-25°C. La mezcla resultante se agitó durante al menos 10 minutos a 25-25°C y seguidamente las fases acuosa y orgánica se dejaron separar. el pH de la fase acuosa superior se mantuvo o se ajustó a pH 13-14. Las fases se separaron y la fase superior se extrajo con DCM (2 x 4,4 l). El pH de la fase acuosa se mantuvo a 13-14 durante las extracciones. Los extractos de DCM se combinaron y se lavaron con agua desionizada (3,3 l) hasta que el pH de la fase acuosa alcanzó 11 o menos. Se separó DCM bajo vacío por debajo de 35°C. El contenido de agua del sólido residual debe ser <0,1% p/p al ser medido mediante titulación de Karl Fisher. El sólido residual se secó por destilación azeotrópica con más DCM. e el sólido se secó hasta un peso constante a vacío a 30-35°C para proporcionar 1(S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanolsulfonil-etilamina en forma de un polvo blanco (639,0-672,0 g, rendimiento de 95-100%).

#### Ejemplo 4A – Preparación de compuesto (1)

Se preparó compuesto (1) mediante el siguiente procedimiento. Una mezcla de 2-bromometil-6-nitrobenzoato de metilo (100,0 g, 365 mmol, preparada previamente en el Ejemplo 2), 1(S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanolsulfonil-etilamina (104,7 g, 383 mmol), preparado previamente en el Ejemplo 3), hidrógeno-carbonato de sodio (67,5 g, 8,03 moles, de la empresa Aldrich Chemicals) y dimetilformamida (500 ml) se introdujo en un matraz de 3 bocas de 1 l a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta una temperatura interna de 70-75°C durante dos horas hasta que hubo menos de <2% de 2-bromometil-6-nitrobenzoato de metilo sin reaccionar. La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta una temperatura interna de 95-100°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 20-25°C y se transfirió a un embudo de adición de 1 l. Después de que se introdujo agua purificada (1500 ml) en un matraz de 3 bocas de 5 l, la mezcla de reacción en el embudo de adición se añadió en agua en el matraz de 3 bocas de 5 l a temperatura ambiente durante 1-2 horas, manteniendo una temperatura interna por debajo de 30°C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El sólido se separó por filtración bajo vacío, se lavó con agua (3 x 300 ml) y metanol (82 x 400 ml) y seguidamente se introdujo en un matraz de 3 bocas de 2 l seguido de metanol (1000 ml). La mezcla se llevó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. El sólido se recogió por filtración bajo vacío, se lavó con 200 ml de metanol (2 vol.) y se secó hasta peso constante a 40-45°C bajo vacío a 100-120 torr. El rendimiento de compuesto (1) fue de 123,0 g (78%), basado en 100,0 g de aporte de 2-bromometil-6-nitrobenzoato de metilo. El producto se encontró que tenía una pureza de >99% medida mediante HPLC basada en porcentaje por área, y un contenido de agua de <0,1% medido mediante titulación de Karl Fisher.

#### Ejemplo 4B – Preparación alternativa de compuesto (1)

Se preparó también compuesto (1) mediante el siguiente procedimiento. Una mezcla de 2-bromometil-6-nitrobenzoato de metilo (100,0 g, 365 mmol, preparada previamente en el ejemplo 2), (1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanolsulfonil-etilamina (104,7 g, 383 mmol, preparada previamente en el ejemplo 3) y polvo de carbonato de potasio (100,8 g, 730 mmol, de la empresa Aldrich Chemicals) se puso en suspensión en acetonitrilo (500 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se llevó a reflujo a 81-83°C durante aproximadamente dos horas hasta que hubo menos de 2% de 2-bromometil-6-nitrobenzoato de metilo sin reaccionar. Después de que la mezcla se dejó enfriar a 20-25°C y se agitó durante 2 horas, se introdujo agua desionizada (1,40 l) durante 0,5-1 hora y se agitó a 20-25°C durante 30 minutos a 0-5°C durante 1-2 horas. El sólido se filtró, se lavó con agua desionizada (3 x 300 ml) y se secó hasta <10% de contenido de agua según medición mediante titulación de Karl Fisher. El sólido se puso en suspensión en metanol (750 ml) y se llevó a reflujo durante 1-1,5 horas. La suspensión se enfrió a 0-5°C durante 1,5-2 horas y se mantuvo a 0-5°C durante 1-1,5 horas. El sólido se filtró, se lavó con metanol a 0-5°C (2 x 200 ml) y heptano (200 ml) y seguidamente se secó a 40-45°C bajo vacío hasta peso constante. El rendimiento de compuesto (1) fue de 148,0 g (93%), basado en 100,0 g de aportación de 2-bromometil-6-nitrobenzoato de metilo. El producto se encontró que tenía una pureza de >99% medida mediante HPLC basada en porcentaje por área y un contenido de agua de <1,0% medido mediante titulación de Karl Fisher.

#### Ejemplo 5 – Preparación de compuesto (7)

Una mezcla de compuesto (1) (0 g, 138 mmol, preparado previamente en el ejemplo 4, 10% de Pd/C/50% húmedo, 2,4 g, 4% p, de la empresa Johnson Matthey, Londres, Reino Unido), acetato de etilo (780 ml) se introdujo en un recipiente de Parr a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de que la mezcla fue purgada con nitrógeno tres veces y con hidrógeno tres veces, la mezcla de reacción se calentó a 40°C y seguidamente se retiró el calor. La mezcla de reacción se agitó con hidrógeno a una presión entre 2,75-3,10 bares durante 4-6 horas hasta que hubo



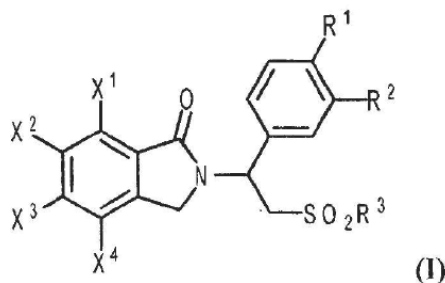
5  $\leq 3\%$  del intermedio de hidroxilamina. La mezcla de reacción se enfrió a 20-25°C. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite (2,54 cm de grosor) y seguidamente se lavó en el lecho con acetato de etilo (120 ml). El filtrado se transfirió a un matraz de 3 bocas de 3 l equipado con un embudo de adición de 50 ml. Después de que se introdujo N,N-diisopropiletilamina (29 ml, 165 mmol) en el matraz, se introdujo cloruro de ciclopropilcarbonilo en el embudo de adición (13,0 ml, 145 mmol, de la empresa Aldrich Chemicals). El cloruro de ciclopropilcarbinilo se añadió a temperatura ambiente durante 1-2 horas a una temperatura interna por debajo de 30°C. La mezcla de reacción se agitó durante 2-4 horas a temperatura ambiente. Después de que se añadió heptano (300 ml), la mezcla de reacción se agitó durante 4-6 horas. El sólido se recogió por filtración bajo vacío, se lavó con HCl 2 N (2 x 300 ml), agua (2 x 300 ml) y seguidamente heptano (2 x 300 ml). El producto en bruto se secó a 40-45°C bajo un vacío a 100-120 torr hasta peso constante. El rendimiento de compuesto (7) en bruto fue de 58 g (88%), basado en 60,0 g de aporte de compuesto (1).

#### Ejemplo 6 – Recristalización de compuesto (7)

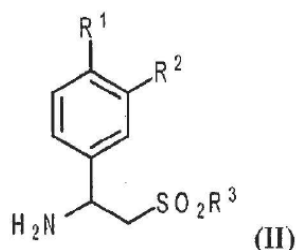
15 Una mezcla de compuesto (7) en bruto (95,2 g, preparado previamente en el ejemplo 5) y tetrahidrofurano (THF, 1,43 l) se introdujo en un matraz de 3 l a 20-25°C bajo nitrógeno. La suspensión se calentó a 60-65°C hasta que se alcanzó la disolución. La suspensión se filtró a 45-50°C y el sólido se aclaró con 95 ml de THF previamente calentado a 45-55°C. Después de que se separaron por destilación aproximadamente 950-1150 ml de THF a presión normal durante 30-60 minutos, se introdujo etanol absoluto (950 ml) a 55-60°C durante 5-10 minutos. Se separaron aproximadamente 350-400 ml de disolventes a presión normal hasta que la presión interna se elevó hasta 72-74°C. La suspensión resultante se llevó a reflujo a 72-75°C durante 30-60 minutos, se enfrió a 20-25°C durante 1-2 horas y se mantuvo a 20-25°C durante otras 1-2 horas. El sólido se recogió por filtración bajo vacío, se lavó con etanol absoluto (240-280 ml) y heptano (240-280 ml) y seguidamente se secó en una bandeja a 50-55°C en un vacío de 130-140 torr hasta peso constante. El peso del producto cristalino blanco apagado fue de 88,0-91,0 g (96-96%).

## REIVINDICACIONES

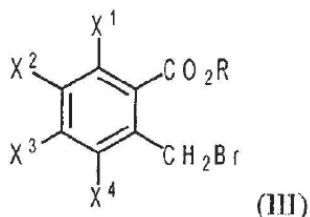
1. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o polimorfo del mismo, que comprende la etapa de hacer reaccionar una amina primaria de fórmula (II):



o una sal de la misma con un éster de ácido 2-(bromometil)benzoico de fórmula (III):



en presencia de una base inorgánica, en la cual

10 R es alquilo o arilo;

cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, ciano o cicloalcoxi de 3 a 18 átomos de carbono;

R<sup>3</sup> es hidroxilo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, fenilo, bencilo o NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>;

15 cada uno de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> es independientemente hidrógeno, halo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, nitro, ciano, hidroxilo o -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, o dos cualesquiera de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> en átomos de carbono contiguos, conjuntamente con el anillo de fenileno expuesto, son naftilideno;

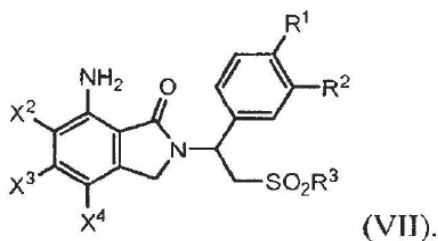
cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, fenilo o bencilo; o uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es hidrógeno y el otro es -COR<sup>6</sup> o -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>; o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tomados conjuntamente son tetrametileno, pentametileno, hexametileno o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>X<sup>5</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- en que X<sup>5</sup> es -O-, -S- o -NH<sub>2</sub>;

20 cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, fenilo o bencilo; o uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es hidrógeno y el otro es -COR<sup>6</sup> o -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>; o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, tomados conjuntamente, son tetrametileno, pentametileno, hexametileno o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>X<sup>5</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- en que X<sup>5</sup> es -O-, -S- o -NH<sub>2</sub>; y

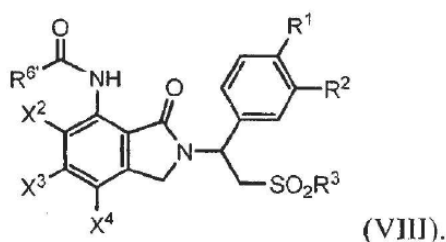
cada uno de R<sup>6</sup> y R<sup>6</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono o fenilo.

25 2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la base inorgánica es un hidróxido metálico, un carbonato metálico, un hidrógeno-carbonato metálico, un hidruro metálico o una combinación de los mismos.

3. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que el hidróxido metálico es hidróxido de potasio o hidróxido de sodio.
4. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que el carbonato metálico es carbonato de potasio o carbonato de sodio.
5. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que el hidrógeno-carbonato metálico es hidrógeno-carbonato de potasio o hidrógeno-carbonato de sodio.
6. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el disolvente en el que se produce la reacción entre (II) y (III) es acetonitrilo.
7. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que la temperatura de la reacción es el punto de ebullición del acetonitrilo.
8. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la relación en moles de fórmula (III) a fórmula (II) es de 1:0,8 a 1:1,3.
9. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que se usa un isómero (S) enantiómeramente puro de fórmula (II); o
10. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que se usa un isómero (R) enantiómeramente puro de fórmula (II).
10. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que X<sup>1</sup> es nitro.
11. El procedimiento de la reivindicación 10, que comprende adicionalmente la etapa de reducir el nitro usando un agente reductor para obtener un compuesto de 7-aminoisindolin-1-ona de la siguiente fórmula (VII):



12. El procedimiento de la reivindicación 11, en el que el agente reductor es Pd/C e hidrógeno.
13. El procedimiento de la reivindicación 11, que comprende adicionalmente la etapa de hacer reaccionar la fórmula (VII) con un haluro de acilo (R<sup>6</sup>-C(O)-halógeno) para obtener un compuesto de amida de la siguiente fórmula (VIII):



14. El procedimiento de la reivindicación 13, en el que se usa un isómero (S) enantiómeramente puro de fórmula (VII); o
15. El procedimiento de la reivindicación 13, en el que se usa un isómero (R) enantiómeramente puro de fórmula (VII).
15. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 10, 11, 13 y 14, en el que X<sup>2</sup>-X<sup>4</sup> son todos hidrógeno, R<sup>1</sup> es metoxi, R<sup>2</sup> es etoxi y R<sup>3</sup> es metilo.