

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 469 849**

51 Int. Cl.:

C07D 209/46 (2006.01)

C07D 209/48 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

A61K 31/4035 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.06.2010 E 10727607 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.03.2014 EP 2443089**

54 Título: **Derivados deuterados de isoindolin-1,3-diona como inhibidores de PDE4 y TNF-alfa**

30 Prioridad:

18.06.2009 US 268953 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.06.2014

73 Titular/es:

**CONCERT PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)
99 Hayden Avenue, Suite 500
Lexington, MA 02421, US**

72 Inventor/es:

LIU, JULIE F.

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 469 849 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

Derivados deuterados de isoindolin-1,3-diona como inhibidores de PDE4 y TNF-alfa

Antecedentes de la invención

Muchos medicamentos actuales tienen pobres propiedades de absorción, distribución, metabolismo y/o excreción (ADME) que impiden un uso más amplio o limitan su uso en determinadas indicaciones. Las pobres propiedades de ADME también son una de las principales razones del fracaso de los candidatos a fármacos en ensayos clínicos. Aunque, en algunos casos, se pueden emplear técnicas de formulación y estrategias profarmacológicas para mejorar ciertas propiedades de ADME, estos enfoques no suelen abordar los problemas de ADME subyacentes que existen para muchos fármacos y candidatos a fármacos. Uno de dichos problemas es el metabolismo rápido, que hace que una serie de fármacos, que de otro modo serían muy eficaces en el tratamiento de una enfermedad, se eliminen demasiado rápido del organismo. Una posible solución al aclaramiento rápido de los fármacos es una dosificación frecuente o alta hasta alcanzar un nivel suficientemente elevado de fármaco en plasma. Sin embargo, esto introduce una serie de posibles problemas en el tratamiento, tales como un mal cumplimiento de la pauta de dosificación por parte del paciente, efectos secundarios que se agudizan al elevarse la dosis y el aumento del coste del tratamiento. La rápida metabolización del fármaco también puede exponer a los pacientes a metabolitos tóxicos o reactivos no deseados.

Otra limitación de ADME que afecta a muchos medicamentos es la formación de metabolitos tóxicos o biológicamente reactivos. Como resultado de ello, algunos pacientes que reciben el fármaco pueden experimentar toxicidad, o la dosificación segura de dichos fármacos se puede limitar, de manera que los pacientes reciban una cantidad subóptima del principio activo. En ciertos casos, la modificación de los intervalos de dosificación o enfoques de formulación puede ayudar a reducir los efectos clínicos adversos, pero a menudo la formación de dichos metabolitos no deseados es intrínseca al metabolismo del compuesto.

En determinados casos, junto con los fármacos de rápido aclaramiento, se administrará un inhibidor metabólico. Este es el caso de la clase de fármacos inhibidores de la proteasa que se usan para tratar la infección por VIH. La FDA recomienda la administración de estos fármacos junto con ritonavir, un inhibidor de la enzima del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), la enzima normalmente responsable de su metabolismo (véase Kempf, D. J. *et al.*, "Antimicrobial agents and chemotherapy", 1997, 41(3): 654-60)). Sin embargo, el ritonavir provoca efectos adversos y se suma a la gran cantidad de pastillas destinada a los pacientes con VIH, que ya deben tomar una combinación de diferentes fármacos. Del mismo modo, la quinidina, que es inhibidora de CYP2D6, se ha añadido al dextrometorfano con el fin de reducir el metabolismo rápido realizado por CYP2D6 del dextrometorfano en un tratamiento de afección pseudobulbar. La quinidina, sin embargo, tiene efectos secundarios no deseados que limitan en gran medida su uso en la posible terapia de combinación (véase Wang, L *et al.*, "Clinical Pharmacology and Therapeutics", 1994, 56(6 Pt 1): 659-67; y etiqueta de la FDA para la quinidina en www.accessdata.fda.gov).

En general, la combinación de fármacos con inhibidores del citocromo P450 no es una estrategia satisfactoria para reducir el aclaramiento de los fármacos. La inhibición de la actividad de una enzima CYP puede afectar al metabolismo y al aclaramiento de otros fármacos metabolizados por la misma enzima. La inhibición de CYP puede hacer que otros fármacos se acumulen en el organismo a niveles tóxicos.

Una estrategia potencialmente atractiva para mejorar las propiedades metabólicas de un fármaco es la modificación con deuterio. En este enfoque, se intenta retardar el metabolismo mediado por CYP de un fármaco o reducir la formación de metabolitos no deseados mediante la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno con átomos de deuterio. El deuterio es un isótopo del hidrógeno estable, no radiactivo y seguro. En comparación con el hidrógeno, el deuterio forma enlaces más fuertes con el carbono. En determinados casos, el aumento de la fuerza de los enlaces conferida por el deuterio puede repercutir positivamente en las propiedades de ADME de un fármaco, posibilitando la mejora de la eficacia, la seguridad y/o la tolerabilidad del fármaco. Al mismo tiempo, debido a que el tamaño y la forma del deuterio son esencialmente idénticos a los de hidrógeno, cabría esperar que la sustitución del hidrógeno por el deuterio no afecte a la potencia bioquímica ni la selectividad del fármaco en comparación con la entidad química original que solo contiene hidrógeno.

En los últimos 35 años, se ha informado sobre los efectos de la sustitución con deuterio en la tasa de metabolismo para un porcentaje muy pequeño de los fármacos aprobados (véase, por ejemplo, Blake, M. I. *et al.*, *J. Pharm Sci*, 1975, 64:367-91; Foster, A. B., *Adv Drug Res* 1985, 14:1-40 ("Foster"); Kushner, D. J. *et al.*, *Can J Physiol Pharmacol* 1999, 79-88; Fisher, M. B. *et al.*, *Curr Opin Drug Discov Devel*, 2006, 9:101-09 ("Fisher")). Los resultados han sido variados e impredecibles. Para algunos compuestos, la deuteración provocó la disminución del aclaramiento metabólico *in vivo*. Para otros, no hubo ningún cambio en el metabolismo. Otros demostraron un mayor aclaramiento metabólico. La variabilidad de los efectos del deuterio también ha conducido a los expertos a cuestionarse o descartar la modificación con deuterio como estrategia viable para el diseño de fármacos con el fin de inhibir el metabolismo adverso (véase Foster en pág. 35 y Fisher en pág. 101).

Los efectos de la modificación con deuterio en las propiedades metabólicas de los fármacos no son predecibles, ni siquiera cuando los átomos de deuterio se incorporan en sitios de metabolismo conocidos. Solamente mediante la

preparación y el ensayo reales de un fármaco deuterado se puede determinar si y cómo la tasa de metabolismo será diferente de la de su homólogo no deuterado. Fukuto *et al.* (*J. Med. Chem.* 1991, 34, 2871-76). Muchos fármacos tienen varios sitios en los que es posible el metabolismo. El/los sitio/s donde se requiere la sustitución con deuterio y el alcance de deuteración necesario para ver un efecto en el metabolismo, si lo hubiere, serán diferentes para cada fármaco.

El apremilast, también conocido como (+)-*N*-[2-[1(*S*)-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etil]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il]acetamida, es un inhibidor de PDE4 y también actúa para reducir los niveles de TNF- α . Apremilast se encuentra en fase de ensayos clínicos para el tratamiento de la psoriasis, la psoriasis de tipo placa, la psoriasis refractaria, la sarcoidosis cutánea, la artritis psoriásica, la enfermedad de Behçet, el prurigo nodular, el lupus cutáneo y la uveítis, entre otros.

Los efectos secundarios comunes asociados con los inhibidores de PDE4 generalmente incluyen dolor de cabeza, náuseas, vómitos y trastornos gastrointestinales.

Sería deseable proporcionar un compuesto que tuviera las actividades beneficiosas del apremilast y otros beneficios como, por ejemplo, menores efectos secundarios adversos, una menor responsabilidad metabólica, mayor prolongación de su vida farmacológica eficaz, mejora en el cumplimiento del paciente y, potencialmente, reducción de la variabilidad farmacocinética poblacional y/o reducción del potencial de interacción peligrosa entre fármacos.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a nuevos derivados de isoindolin-1,3-diona sustituidos y a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Más específicamente, la invención se refiere a nuevos derivados de isoindolin-1,3-diona sustituidos que son análogos de apremilast. La presente invención también proporciona composiciones que comprenden un compuesto de la presente invención y un vehículo, y los compuestos y las composiciones para su uso en procedimientos de tratamiento de enfermedades y afecciones que se tratan beneficiosamente mediante la administración de apremilast.

Descripción detallada de la invención

El término "tratar" significa reducir, suprimir, atenuar, disminuir, detener o estabilizar el desarrollo o la progresión de una enfermedad (por ejemplo, una enfermedad o un trastorno definido en el presente documento), disminuir la gravedad de la enfermedad o mejorar los síntomas asociados con la enfermedad.

"Enfermedad" significa cualquier afección o trastorno que daña o interfiere con la función normal de una célula, un tejido o un órgano.

Se reconocerá que se produce alguna variación en la abundancia isotópica natural de un compuesto sintetizado en función del origen de las sustancias químicas usadas en la síntesis. Por lo tanto, una preparación de apremilast inherentemente contendrá pequeñas cantidades de isotopólogos deuterados. La concentración de isótopos de hidrógeno y carbono, estables y abundantes de manera natural, a pesar de esta variación, es baja y carece de importancia en comparación con el grado de sustitución isotópica estable de los compuestos de la presente invención. Véase, por ejemplo, Wada E. *et al.*, *Seikagaku* 1994, 66:15; Gannes L. Z. *et al.*, *Comp Biochem Physiol mol Integr Physiol* 1998, 119:725.

En los compuestos de la presente invención, cualquier átomo no designado específicamente como un isótopo en particular pretende representar cualquier isótopo estable de ese átomo. A menos que se indique lo contrario, cuando una posición se designa específicamente como "H" o "hidrógeno", se entiende que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural. También, a menos que se establezca lo contrario, cuando una posición se designa específicamente como "D" o "deuterio", se entiende que la posición tiene deuterio en una abundancia que es al menos 3.340 veces superior a la abundancia natural del deuterio, lo que representa el 0,015 % (es decir, una incorporación de deuterio de al menos el 50,1 %).

La expresión "factor de enriquecimiento isotópico", como se usa en el presente documento, significa la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural un isótopo especificado.

En otras realizaciones, un compuesto de la presente invención tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3.500 (52,5 % de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4.000 (60 % de incorporación de deuterio), al menos 4.500 (67,5 % de incorporación de deuterio), al menos 5.000 (75 % de deuterio), al menos 5.500 (82,5 % de incorporación de deuterio), al menos 6.000 (90 % de incorporación de deuterio), al menos 6.333,3 (95 % de incorporación de deuterio), al menos 6.466,7 (97 % de incorporación de deuterio), al menos 6.600 (99 % de incorporación de deuterio) o al menos 6.633,3 (99,5 % de incorporación de deuterio).

El término "isotopólogo" se refiere a una especie en la que la estructura química difiere de un compuesto específico de la presente invención solo en la composición isotópica de la misma.

El término "compuesto", cuando se refiere a un compuesto de la presente invención, se refiere a una colección de moléculas que tienen una estructura química idéntica, a excepción de que puede haber variación isotópica entre los átomos constituyentes de las moléculas. Por lo tanto, será evidente para los expertos en la materia que un compuesto representado por una determinada estructura química que contiene los átomos de deuterio indicados, también contendrá menores cantidades de isotopólogos que tendrán átomos de hidrógeno en una o más de las posiciones de deuterio designadas en esa estructura. La cantidad relativa de dichos isotopólogos en un compuesto de la presente invención dependerá de una serie de factores que incluyen la pureza isotópica de reactivos deuterados usados para fabricar el compuesto y la eficacia de la incorporación del deuterio en las diversas etapas de síntesis usadas para preparar el compuesto. Sin embargo, como se ha expuesto anteriormente, la cantidad relativa de dichos isotopólogos *in toto* será inferior al 49,9 % del compuesto. En otras realizaciones, la cantidad relativa de dichos isotopólogos *in toto* será inferior al 47,5 %, inferior al 40 %, inferior al 32,5 %, inferior al 25 %, inferior al 17,5 %, inferior al 10 %, inferior al 5 %, inferior al 3 %, inferior al 1 % o inferior al 0,5 % del compuesto.

La invención también proporciona sales de los compuestos de la invención.

Una sal de un compuesto de la presente invención se forma entre un ácido y un grupo básico del compuesto tal como un grupo con funcionalidad amino, o una base y un grupo ácido del compuesto tal como un grupo con funcionalidad carboxilo. De acuerdo con otra realización, el compuesto es una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

La expresión "farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a un componente que es, dentro del alcance del juicio médico razonable, adecuado para su uso en contacto con los tejidos de los seres humanos y otros mamíferos sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, que equivalen a una relación beneficio/riesgo razonable. Una "sal farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal no tóxica que, tras la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto de la presente invención. Un "contraión farmacéuticamente aceptable" es una porción iónica de una sal que no es tóxica cuando se libera de la sal tras la administración a un receptor.

Los ácidos comúnmente empleados para formar sales farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como el bisulfuro de hidrógeno, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, así como ácidos orgánicos tales como ácido *para*-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido bitártarico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido besílico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido fórmico, ácido glutámico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido *para*-bromofenilsulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico y ácido acético, así como ácidos inorgánicos y orgánicos relacionados. Dichas sales farmacéuticamente aceptables incluyen, por tanto, sulfato, piro-sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formiato, isobutirato, caprato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butin-1,4-dioato, hexin-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, tereftalato, sulfonato, xilenosulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, β -hidroxibutirato, glicolato, maleato, tartrato, metanosulfonato, propanosulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, mandelato y otras sales. En una realización, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas formadas con ácidos minerales tales como ácido clorhídrico y ácido bromhídrico y, especialmente, aquellas formadas con ácidos orgánicos tales como ácido maleico.

La sal farmacéuticamente aceptable también puede ser una sal de un compuesto de la presente invención que tiene un grupo con funcionalidad e ácido, tal como un grupo con funcionalidad de ácido carboxílico, y una base. Los ejemplos de bases incluyen, pero sin limitación, hidróxido de metales alcalinos, incluyendo sodio, potasio y litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos tales como calcio y magnesio; hidróxidos de otros metales tales como aluminio y cinc; amoniaco, aminas orgánicas tales como mono-, di- o tri-alquilaminas sustituidas con hidroxilo o no sustituidas, dicitlohexilamina; tributilamina; piridina; *N*-metil-*N*-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono-, bis- o tris-(2-OH-(C₁-C₆)-alquilamina), tal como *N,N*-dimetil-*N*-(2-hidroxi-etil)amina o tri-(2-hidroxi-etil)amina; *N*-metil-D-glucamina; morfolina; tiomorfolina; piperidina; pirrolidina; y aminoácidos tales como arginina, lisina y similares.

Los compuestos de la presente invención (por ejemplo, compuestos de Fórmula I) pueden contener un átomo de carbono asimétrico, por ejemplo, como resultado de la sustitución con deuterio o de otro modo. Como tales, los compuestos de la presente invención pueden existir como enantiómeros individuales o mezclas de los dos enantiómeros. Por consiguiente, un compuesto de la presente invención puede existir bien como una mezcla racémica o una mezcla escalémica, tal como una mezcla que contenga predominantemente un estereoisómero, o como los respectivos estereoisómeros individuales que están sustancialmente libres de otro posible estereoisómero. La expresión "sustancialmente libre de otros estereoisómeros", como se usa en el presente documento, significa que hay menos del 25 % de otros estereoisómeros, preferentemente menos del 10 % de otros estereoisómeros, más preferentemente menos del 5 % de otros estereoisómeros y lo más preferentemente menos del 2 % de otros estereoisómeros. Los procedimientos para obtener o sintetizar un enantiómero individual de un compuesto dado son conocidos en la técnica y se pueden aplicar como sea posible a los compuestos finales, o a los materiales de partida o productos intermedios.

A menos que se indique lo contrario, cuando un compuesto desvelado se nombra o se representa mediante una estructura sin especificar la estereoquímica y tiene uno o más centros quirales, se entiende que representa todos los posibles estereoisómeros del compuesto.

5 La expresión "compuestos estables", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que poseen la estabilidad suficiente para permitir su fabricación y que mantienen la integridad del compuesto durante un período de tiempo suficiente para ser útiles para los fines detallados en el presente documento (por ejemplo, la formulación en productos terapéuticos, productos intermedios para su uso en la producción de compuestos terapéuticos, compuestos intermedios aislables o almacenables, tratamiento de una enfermedad o afección sensible a agentes terapéuticos).

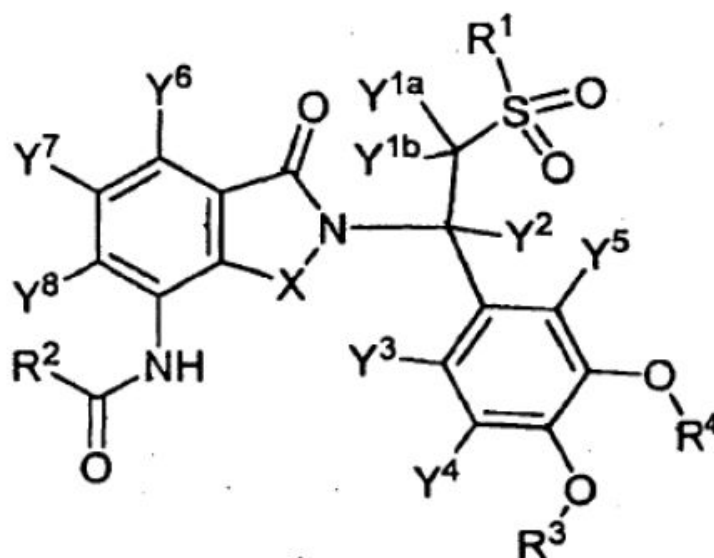
10 "D" y "d" se refieren a deuterio. "Estereoisómero" se refiere tanto a enantiómeros como a diastereómeros. "Terc" y "t-" se refieren a terciario. "EE.UU." se refiere a los Estados Unidos de América.

"Sustituido con deuterio" se refiere a la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno con un número correspondiente de átomos de deuterio.

15 En la presente memoria descriptiva, se puede hacer referencia a una variable en general (por ejemplo, "cada R") o en concreto (por ejemplo, R^1 , R^2 , R^3 , etc.). A menos que se indique lo contrario, cuando se hace referencia a una variable en general, se pretenden incluir todas las realizaciones específicas de esa variable en particular.

Compuestos terapéuticos

La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R^1 se selecciona de entre CH_3 , CH_2D , CHD_2 y CD_3 ;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en metilo, isopropilo, ciclopentilo, ciclopropilo, 2-furanilo, trifluorometilo, metoximetilo, aminometilo, dimetilaminometilo, dimetilamino-1-etilo, 1-dimetilamino-etilo y 2-dimetilamino-etilo, estando R^2 opcionalmente sustituido con deuterio;

25 R^3 es CD_3 ;

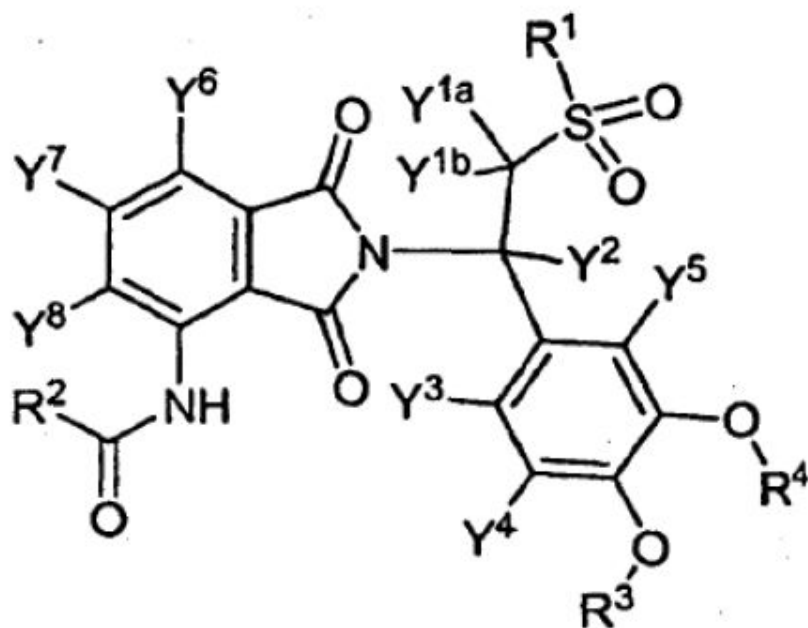
R^4 es un grupo etilo sustituido con de cero a cinco átomos de deuterio, o es un grupo ciclopentilo sustituido con de cero a nueve átomos de deuterio;

X se selecciona de entre CH_2 , CHD , CD_2 y $\text{C}=\text{O}$;

cada uno de Y^{1a} , Y^{1b} , Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 , Y^7 e Y^8 se selecciona, de manera independiente, de entre H y D; y

30 Y^6 se selecciona de entre Cl, H y D.

En una realización, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula II:



Fórmula II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R^1 se selecciona de entre CH_3 y CD_3 ;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en metilo, isopropilo, ciclopentilo, ciclopropilo, 2-furanilo, trifluorometilo, metoximetilo, aminometilo, dimetilaminometilo, dimetilamino-1-etilo, 1-dimetilamino-etilo y 2-dimetilamino-etilo, estando R^2 opcionalmente sustituido con deuterio;

R^3 es CD_3 ;

R^4 se selecciona de entre CH_2CH_3 , CD_2CD_3 , CD_2CH_3 y CH_2CD_3 ; y

cada Y se selecciona, de manera independiente, de entre H y D.

En una realización de Fórmula I o Fórmula II, R^1 es CH_3 o CD_3 .

En una realización de Fórmula I o Fórmula II, R^2 es CH_3 o CD_3 .

En una realización de Fórmula I o de Fórmula II, Y^6 , Y^7 e Y^8 son iguales. En un aspecto, Y^6 , Y^7 e Y^8 son cada uno hidrógeno.

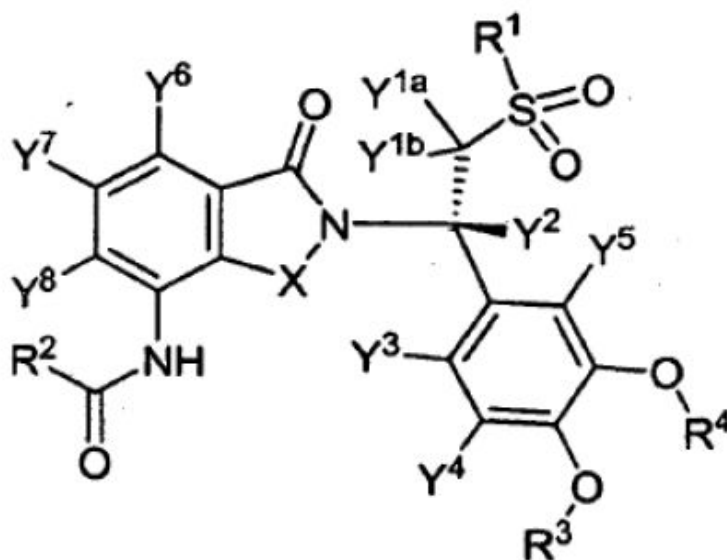
En una realización de Fórmula I o de Fórmula II, Y^{1a} e Y^{1b} son iguales. En un aspecto, Y^{1a} e Y^{1b} son ambos hidrógeno. En otro aspecto, Y^{1a} e Y^{1b} son ambos deuterio.

En una realización de Fórmula I o de Fórmula II, Y^3 , Y^4 e Y^5 son iguales. En un aspecto, Y^3 , Y^4 e Y^5 son cada uno hidrógeno.

En una realización de Fórmula I o Fórmula II, R^4 es CD_2CD_3 . En una realización de Fórmula I o Fórmula II, R^2 es CH_3 o CD_3 ; Y^6 , Y^7 e Y^8 son iguales; Y^{1a} e Y^{1b} son iguales; e Y^3 , Y^4 e Y^5 son iguales.

En una realización de Fórmula I o Fórmula II, R^1 es CH_3 o CD_3 ; R^2 es CH_3 o CD_3 ; R^4 es CD_2CD_3 ; Y^6 , Y^7 e Y^8 son iguales; Y^{1a} e Y^{1b} son iguales; e Y^3 , Y^4 e Y^5 son iguales.

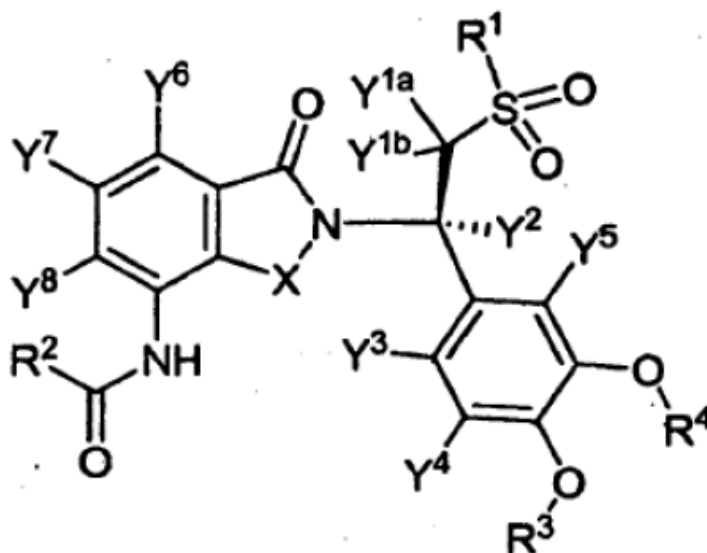
En una realización, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula Ia que tiene predominantemente la configuración (S) en el carbono unido a Y^2 :

**Fórmula Ia**

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que las variables restantes son como se han definido para la Fórmula I.

En una realización, el compuesto de Fórmula Ia está sustancialmente libre de otros estereoisómeros.

- 5 En una realización, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula Ib que tiene predominantemente la configuración (*R*) en el carbono unido a Y²:

**Fórmula Ib**

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que las variables restantes son como se han definido para la Fórmula I.

- 10 En una realización, el compuesto de Fórmula Ib está sustancialmente libre de otros estereoisómeros.

En una realización de Fórmula Ia o Fórmula Ib, R¹ es CH₃ o CD₃.

En una realización de Fórmula Ia o Fórmula Ib, R² es CH₃ o CD₃.

En una realización de Fórmula Ia o Fórmula Ib, Y⁶, Y⁷ e Y⁸ son iguales. En un aspecto, Y⁶, Y⁷ e Y⁸ son cada uno hidrógeno.

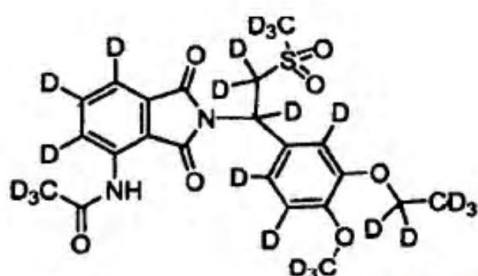
En una realización de Fórmula Ia o Fórmula Ib, Y^{1a} e Y^{1b} son iguales. En un aspecto, Y^{1a} e Y^{1b} son ambos hidrógeno. En otro aspecto, Y^{1a} e Y^{1b} son ambos deuterio.

En una realización de Fórmula Ia o Fórmula Ib, Y^3 , Y^4 e Y^5 son iguales. En un aspecto, Y^3 , Y^4 e Y^5 son cada uno hidrógeno.

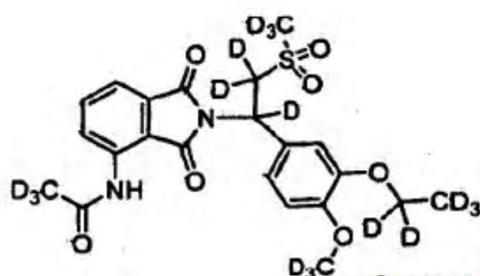
5 En una realización de Fórmula Ia o Fórmula Ib, R^4 es CD_2CD_3 .

En una realización de Fórmula Ia o Fórmula Ib, R^1 es CH_3 o CD_3 ; R^2 es CH_3 o CD_3 ; R^4 es CD_2CD_3 ; Y^6 , Y^7 e Y^8 son iguales; Y^{1a} e Y^{1b} son iguales; e Y^3 , Y^4 e Y^5 son iguales.

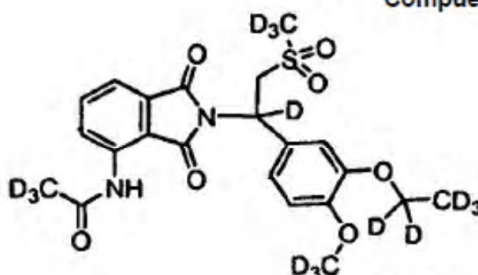
En una realización, el compuesto de Fórmula I se selecciona del grupo que consiste en:



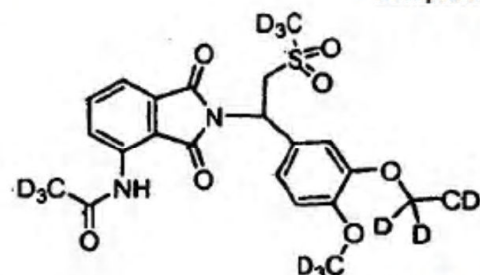
Compuesto 100,



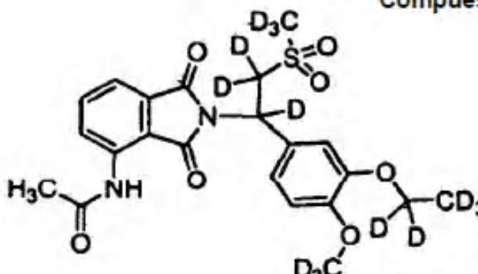
Compuesto 101,



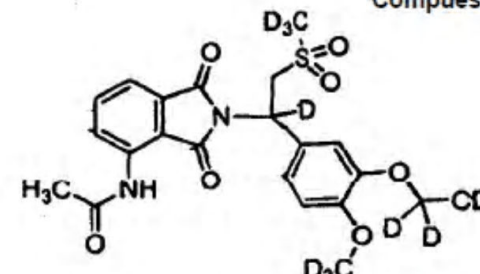
Compuesto 102,



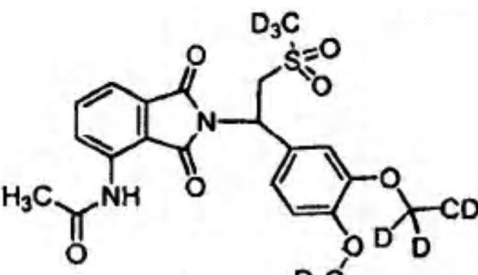
Compuesto 103,



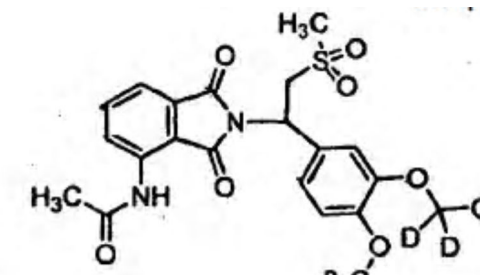
Compuesto 104,



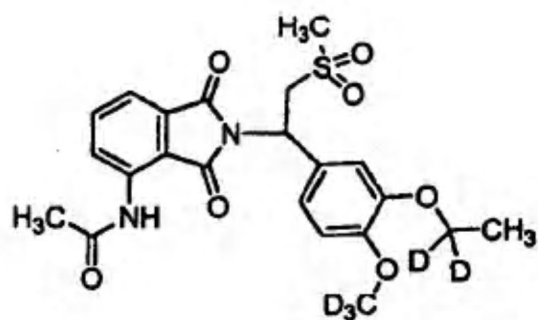
Compuesto 105,



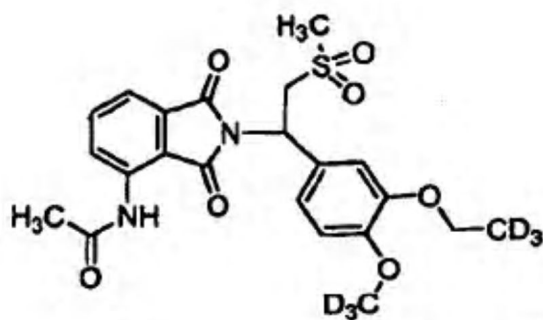
Compuesto 106,



Compuesto 107,



Compuesto 108

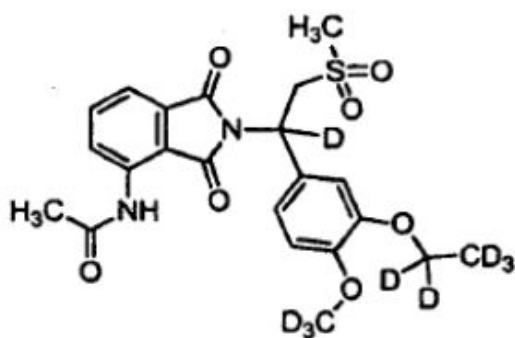


Compuesto 109,

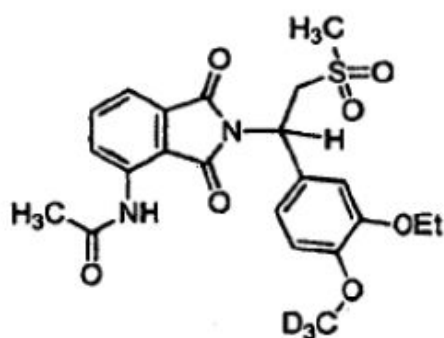
y

o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

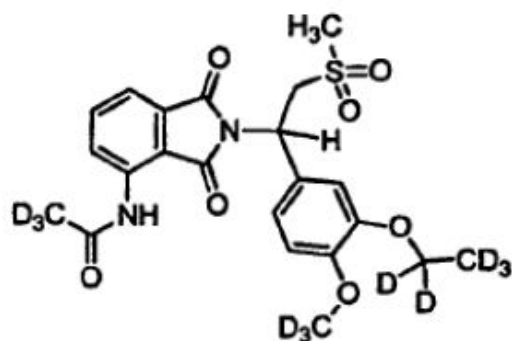
En una realización, el compuesto de Fórmula I se selecciona del grupo que consiste en:



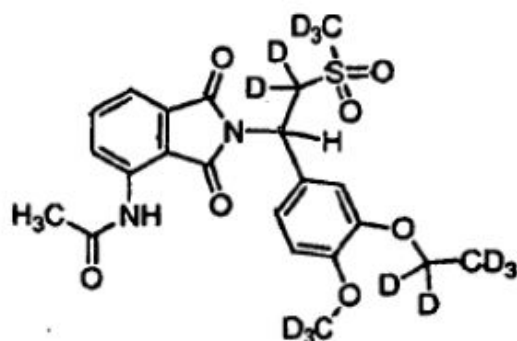
Compuesto 113,



Compuesto 114,



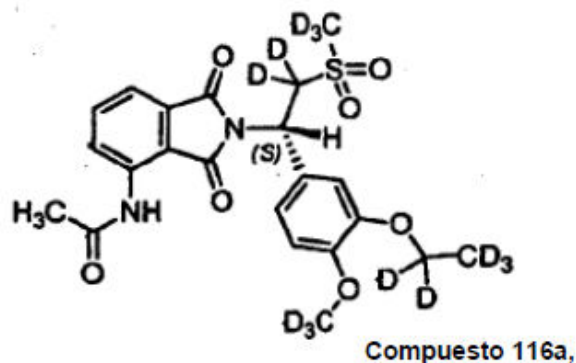
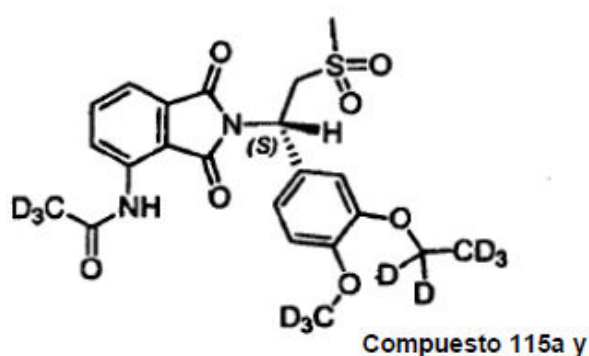
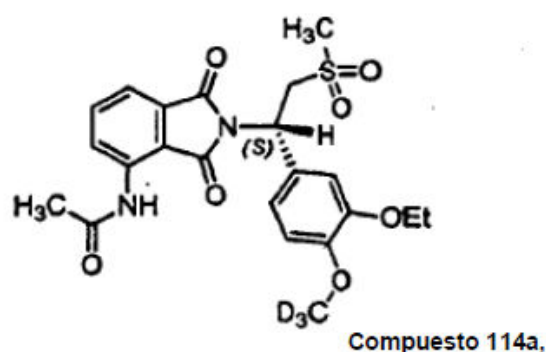
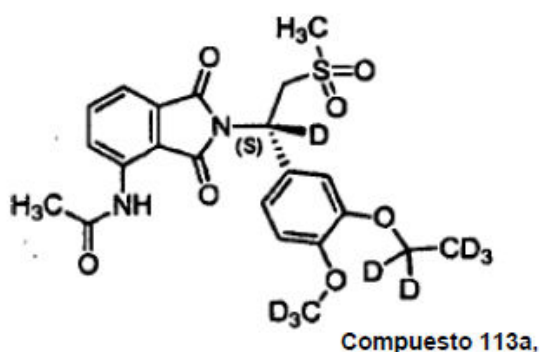
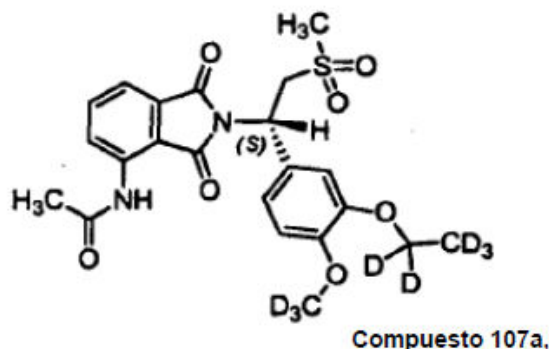
Compuesto 115 y



Compuesto 116,

5 o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

En una realización, el compuesto es un compuesto de Fórmula Ia y se selecciona del grupo que consiste en:



o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

- 5 Una realización proporciona un compuesto que es predominantemente el enantiómero (S) del compuesto 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109 o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

Una realización proporciona un compuesto que es predominantemente el enantiómero (S) del compuesto 113, 114, 115, 116 o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

- 10 Una realización proporciona un compuesto que es predominantemente el enantiómero (R) del compuesto 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109 o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

Una realización proporciona un compuesto que es predominantemente el enantiómero (R) del compuesto 113, 114, 115, 116 o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

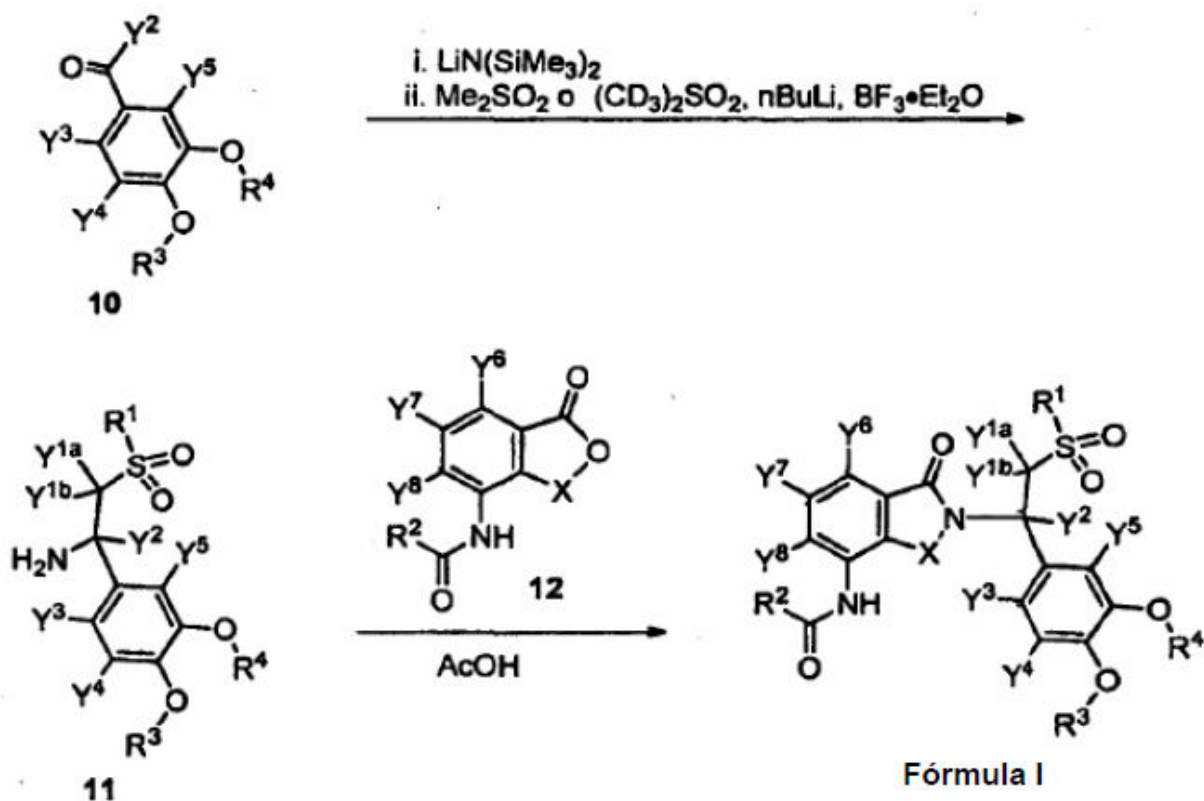
- 15 En otro conjunto de realizaciones, cualquier átomo no designado como deuterio en cualquiera de las realizaciones establecidas anteriormente para un compuesto de Fórmula I, I(a) o I(b) está presente en su abundancia isotópica natural.

La síntesis de los compuestos de Fórmula I puede ser fácilmente realizada por los expertos en Química sintética. Los procedimientos y productos intermedios relevantes se desvelan, por ejemplo, por Man, H. W. *et al.*, *Journal of Medicinal Chemistry* (2009), 52(6), 1522-1524; Muller, G. W. *et al.* *Journal of Medicinal Chemistry* (1996), 39(17), 3238-3240; WO2006/025991; AU2006/200033; WO2001/034606; la patente de EE.UU. N° 6.020.358; y la patente de EE.UU. N° 6.667.316.

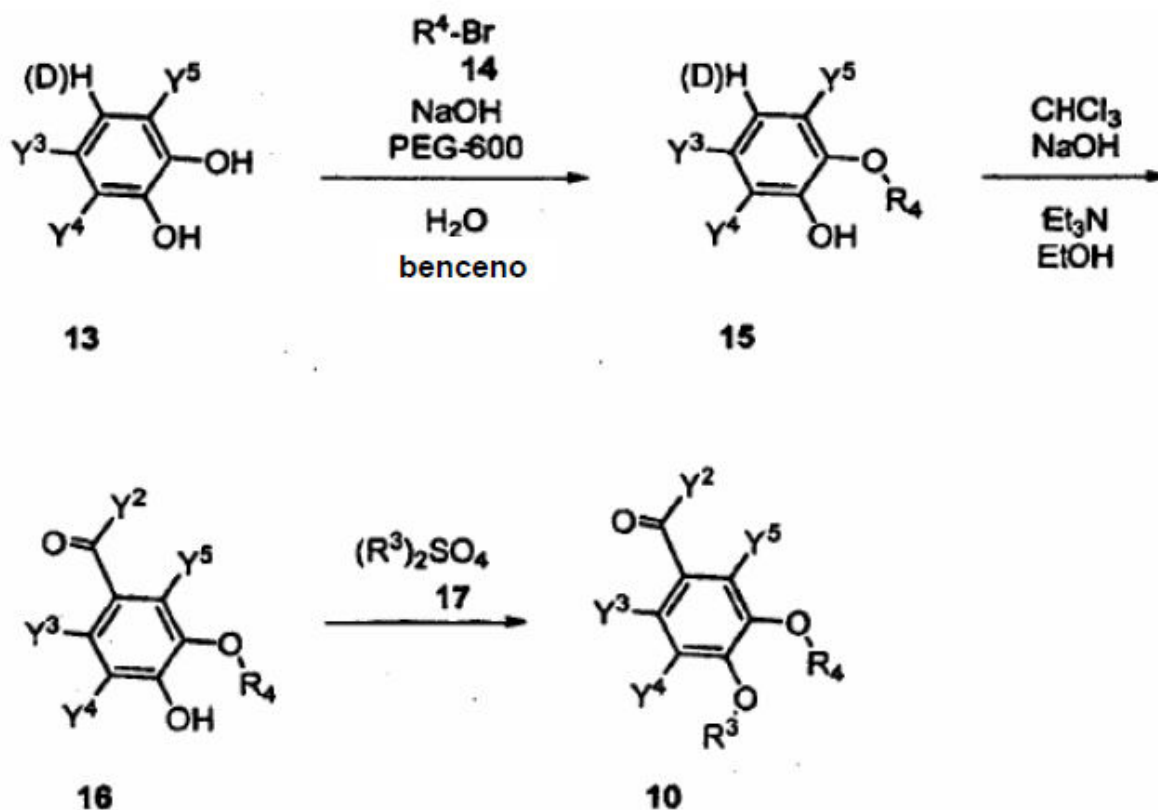
Dichos procedimientos se pueden llevar a cabo utilizando los correspondientes reactivos y/o productos intermedios deuterados y, opcionalmente, reactivos y/o productos intermedios que contengan otros isótopos para sintetizar los compuestos definidos en el presente documento, o empleando los protocolos sintéticos convencionales conocidos en la técnica para la introducción de átomos isotópicos en una estructura química. Se pueden usar determinados productos intermedios con o sin purificación (por ejemplo, filtración, destilación, sublimación, cristalización, trituración, extracción en fase sólida y cromatografía).

Síntesis ilustrativas

Esquema 1: Ruta general para los compuestos de Fórmula I

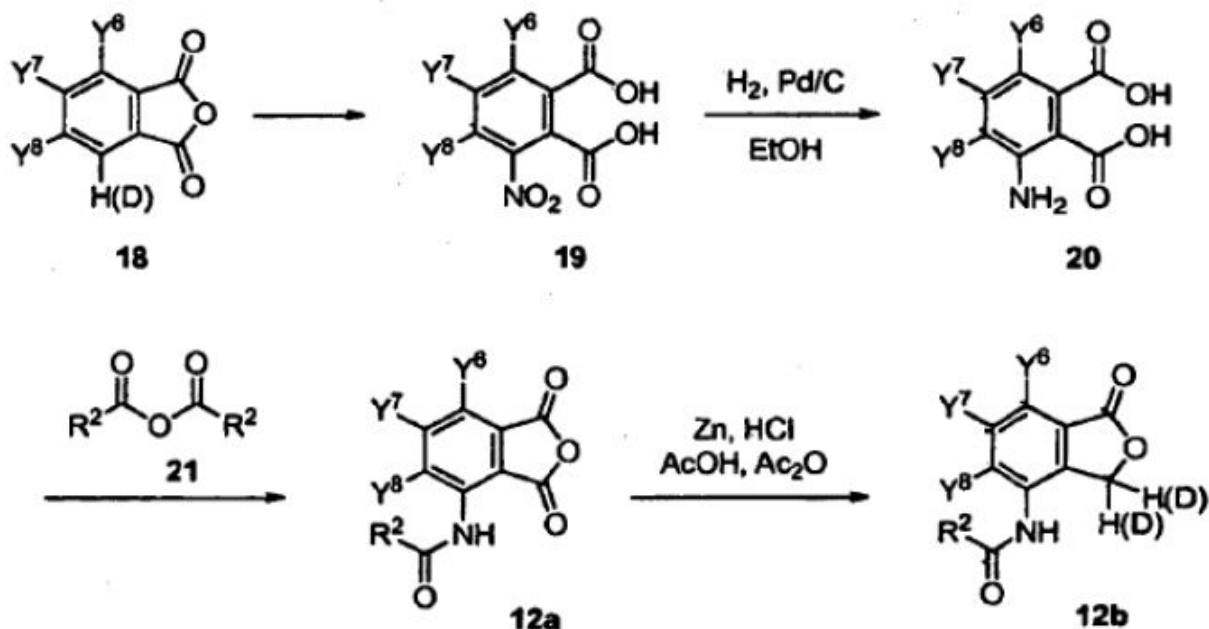


El Esquema 1 representa una ruta general para la preparación de compuestos de Fórmula I, de acuerdo con los procedimientos generales de Man, H. W.; *et al.* *Journal of Medicinal Chemistry* (2009), 52(6), 1522-1524. Por lo tanto, se trata el aldehído apropiadamente sustituido 10 con hexametildisilazida de litio, seguida de dimetilsulfona de litio y eterato de trifluoruro de boro, proporcionando la amina racémica 11, que tiene un estereocentro en el carbono unido a Y². Si se desea, se puede resolver la amina racémica 11 mediante el tratamiento con un ácido enantioméricamente puro en metanol. Por ejemplo, el tratamiento de la amina racémica 11 con *N*-acetil-L-leucina proporciona la amina 11 en forma del enantiómero *S*, mientras que el tratamiento con *N*-acetil-D-leucina proporciona la amina 11 en forma del enantiómero *R*. La amina 11 se puede usar en forma de racemato, en forma del enantiómero *S* o en forma del enantiómero *R*, produciendo compuestos de Fórmula I tras el tratamiento con anhídrido 12 bien puro o en un disolvente tal como ácido acético. El experto en la materia apreciará que el uso de los productos intermedios y reactivos apropiadamente deuterados del Esquema 1 produce compuestos de Fórmula I que portan diversos patrones de sustitución con deuterio.

Esquema 2: Preparación de aldehído 10

El Esquema 2 representa una preparación del aldehído **10**, que es un material de partida útil para el Esquema 1. Como se describe en general en Li, Juren; *et al. Hecheng Huaxue* (1993), 1(4), 333-40, se trata el diol apropiadamente deuterado **13** con bromuro de etilo apropiadamente deuterado **14** en condiciones de transferencia de fase, proporcionando el fenol **15**. La reacción de Reimer-Tiemann del fenol **15** con cloroformo proporciona el aldehído **16**. En esta etapa, pueden ser útiles reactivos deuterados y disolventes para maximizar los niveles de incorporación isotópica. Como alternativa, se pueden usar las condiciones de bromuro de tetrabutilamonio descritas en general por Li, Ying-chun; *et al. Yingyong Huagong* (2004), 33 (1), 26-27 para convertir **15** en **16**. De acuerdo con los procedimientos generales de Kiehlmann, E.; *et al.*, "Organic Preparations and Procedures International" (1982), 14(5), 337-42, el tratamiento de **16** con dimetilsulfato apropiadamente deuterado **17** proporciona el producto intermedio deseado **10**.

En el Esquema 2, se puede usar, por ejemplo, dimetilsulfato-d₆ disponible en el mercado como reactivo **17**, produciendo, en última instancia, compuestos de Fórmula I en la que R³ es CD₃. En otro ejemplo del Esquema 2, se puede usar bromoetano-d₅ disponible en el mercado como reactivo **14**, produciendo, en última instancia, compuestos de Fórmula I en la que R⁴ es -CD₂CD₃. De manera similar, en el Esquema 2, también serían de uso el bromoetano-2,2,2-d₃ y bromoetano-1,1-d₂, disponibles en el mercado, produciendo, en última instancia, compuestos de Fórmula I que portan otros diversos patrones de sustitución con deuterio en R⁴.

Esquema 3. Preparación de los productos intermedios 12a y 12b

El Esquema 3 representa una preparación del producto intermedio **12a**, un ejemplo de producto intermedio **12** en el que X es C=O, y el producto intermedio **12b**, un ejemplo de producto intermedio **12** en el que X es CH₂, CHD o CD₂. La nitración del armazón de anhídrido **18** es bien conocida en la literatura, por ejemplo, en las solicitudes de patente WO 2005051870, CN 1740138 y CN 1405143; y en artículos bibliográficos, entre los que se incluyen Chen, Zhi-min; *et al. Hecheng Huaxue* (2004), 12(2), 167-169, 173; Zhu, Zhi-jia; *et al. Huaxue Shiji* (2003), 25(5), 306, 308; Ma, S. L.; *et al. Polish Journal of Chemistry* (2002), 76(4), 511-517; y Culhane, P. J.; *et al. Organic Syntheses* (1927), 7, pág. no dadas. El uso de materiales de partida y reactivos apropiadamente deuterados producirá versiones deuteradas de **19**. De acuerdo con los procedimientos generales descritos en la solicitud de patente de EE.UU. US 2008234359, la hidrogenación de **19** en presencia de paladio sobre carbono proporciona la amina **20**, que después se trata con anhídrido acético apropiadamente deuterado **21**, proporcionando el producto intermedio **12a**. De acuerdo con los procedimientos generales de Wamser, C. C.; *et al. J. Org. Chem.* (1976), 41(17), 2929-31, el producto intermedio **12a** se puede reducir con cinc y ácido, proporcionando el producto intermedio **12b**. En la etapa final, se pueden usar DCl, ácido acético-d₄ y anhídrido acético-d₆ disponibles en el mercado, proporcionando patrones alternativos de incorporación de deuterio.

Por ejemplo, en el Esquema 3, se puede usar el ácido 3-aminoftálico disponible en el mercado como producto intermedio **20**, produciendo, en última instancia, compuestos de Fórmula I en la que Y⁶, Y⁷ e Y⁸ son todos hidrógeno. En otro ejemplo, en el Esquema 3, se puede usar anhídrido acético-d₆ disponible en el mercado como reactivo **21**, produciendo, en última instancia, compuestos de Fórmula I en la que R² es CD₃. En otro ejemplo más, en el Esquema 3, se puede usar anhídrido ftálico-d₄ disponible en el mercado como anhídrido **18**, proporcionando, en última instancia, compuestos de Fórmula I en la que Y⁶, Y⁷ e Y⁸ son todos deuterio.

Las combinaciones de sustituyentes y variables previstas por la presente invención son solamente aquellas que generan la formación de compuestos estables.

Composiciones

La invención también proporciona composiciones que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I (por ejemplo, incluyendo cualquiera de las fórmulas del presente documento), o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, y un vehículo aceptable. El/los vehículo/s es/son "aceptable/s" en el sentido de ser compatibles con el resto de ingredientes de la formulación y, en el caso de un vehículo farmacéuticamente aceptable, no perjudiciales para el receptor de los mismos en una cantidad usada en el medicamento.

Los vehículos farmacéuticamente aceptables, adyuvantes y portadores que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, pero sin limitación, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas tales como albúmina de suero humano, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato potásico, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos tales como sulfato de protamina, hidrógeno fosfato disódico, hidrógeno fosfato

de potasio, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietilenpolioxipropileno, polietilenglicol y lanolina.

Las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen aquellas adecuadas para administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica). En ciertas realizaciones, el compuesto de las fórmulas del presente documento se administra por vía transdérmica (por ejemplo, usando un parche transdérmico o técnicas iontoforéticas). Otras formulaciones se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, comprimidos, cápsulas de liberación sostenida y en liposomas y se pueden preparar mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Véase, por ejemplo, "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD (XX ed. 2000).

Dichos procedimientos preparativos incluyen la etapa de asociar con la molécula que se va a administrar ingredientes tales como el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones se preparan asociando uniforme e íntimamente los principios activos con vehículos líquidos, liposomas o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y luego, si es necesario, dando forma al producto.

En ciertas realizaciones, el compuesto se administra por vía oral. Las composiciones de la presente invención adecuadas para la administración oral se pueden presentar en forma de unidades diferenciadas tales como cápsulas, bolsitas o comprimidos conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del principio activo; un polvo o gránulos, una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso, una emulsión líquida de aceite en agua; una emulsión líquida de agua en aceite; envasados en liposomas, o como un bolo, etc. Las cápsulas de gelatina blanda pueden ser útiles para contener dichas suspensiones, que pueden aumentar beneficiosamente la velocidad de absorción de compuesto.

En el caso de comprimidos para su uso oral, los vehículos que se usan comúnmente incluyen lactosa y almidón de maíz. Por lo general, también se añaden agentes lubricantes tales como el estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando las suspensiones acuosas se administran por vía oral, el principio activo se combina con agentes emulsionantes y agentes de suspensión. Si se desea, se pueden añadir ciertos edulcorantes y/o aromatizantes y/o colorantes.

Las composiciones adecuadas para la administración oral incluyen pastillas que comprenden los ingredientes en una base aromatizada, normalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto; y pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga.

Las composiciones adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones estériles acuosas y no acuosas para inyección que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que vuelven la formulación isotónica con la sangre del receptor previsto, y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones se pueden presentar en recipientes de dosis unitarias o de múltiples dosis, por ejemplo, ampollas selladas y viales, y se pueden almacenar en condiciones de criodesecación (liofilizado) que solo requieren la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes del uso. Se pueden preparar soluciones y suspensiones inyectables extemporáneas a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos.

Dichas soluciones para inyección pueden estar en forma, por ejemplo, de una suspensión inyectable estéril acuosa u oleaginosa. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con técnicas conocidas en la materia usando agentes dispersantes o humectantes adecuados (tales como, por ejemplo, TWEEN 80) y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están manitol, agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, convencionalmente, se emplean aceites no volátiles estériles como medio disolvente o de suspensión. Con este fin, se puede emplear cualquier aceite no volátil blando incluyendo mono- o diglicéridos. Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados glicéridos son útiles en la preparación de inyectables, como lo son los aceites naturales farmacéuticamente aceptables tales como el aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxiethyladas. Estas soluciones o suspensiones oleaginosas también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar en forma de supositorios para la administración rectal. Estas composiciones se pueden preparar mezclando un compuesto de la presente invención con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperatura ambiente, pero líquido a la temperatura rectal y, por lo tanto, que se funda en el recto, liberando los componentes activos. Dichos materiales incluyen, pero sin limitación, manteca de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar por aerosol nasal o inhalación. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la formulación farmacéutica y se pueden preparar en forma de soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes

adecuados, potenciadores de la absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la materia. Véase, por ejemplo: Rabinowitz J. D. y Zaffaroni A. C., patente de EE.UU. Nº 6.803.031, transferida a Alexza molecular Delivery Corporation.

La administración tópica de las composiciones farmacéuticas de la presente invención es especialmente útil cuando el tratamiento deseado implica zonas u órganos a los que se puede acceder fácilmente mediante aplicación tópica. Para la aplicación tópica en la piel por vía tópica, la composición farmacéutica se debe formular con una pomada adecuada que contenga los componentes activos suspendidos o disueltos en un vehículo. Los vehículos para la administración tópica de los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, aceite mineral, petróleo líquido, petróleo blanco, propilenglicol, compuesto de polioxietilénpolioxipropileno, cera emulsionante y agua. Como alternativa, la composición farmacéutica se puede formular con una loción o crema adecuada que contenga el compuesto activo suspendido o disuelto en un vehículo. Los vehículos adecuados incluyen, pero sin limitación, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cerade cetilésteres, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también se pueden aplicar tópicamente en el tracto intestinal inferior mediante una formulación de supositorio rectal o en una formulación de enema adecuada. También se incluyen en la presente invención los parches tópicamente transdérmicos y la administración iontoforética.

La aplicación de los agentes terapéuticos en el sujeto puede ser local, de manera que se administre en el sitio de interés. Se pueden usar varias técnicas para proporcionar las presentes composiciones en el sitio de interés, tales como inyección, uso de catéteres, trocares, proyectiles, gel de pluronic, endoprótesis vasculares, polímeros de liberación sostenida de fármacos u otro dispositivo que permita el acceso interno.

Así pues, de acuerdo con otra realización más, los compuestos de la presente invención se pueden incorporar a composiciones de recubrimiento para recubrir un dispositivo médico implantable tal como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, endoprótesis vasculares o catéteres. Los recubrimientos adecuados y la preparación general de dispositivos implantables recubiertos se conocen en la técnica y se ejemplifican en las patentes de EE.UU. Nº 6.099.562; 5.886.026 y 5.304.121. Por lo general, los recubrimientos son materiales poliméricos biocompatibles tales como un polímero de hidrogel, polimetildisiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, ácido poliláctico, acetato de vinilo etileno y mezclas de los mismos. Los recubrimientos pueden estar además cubiertos por una capa superior adecuada de fluorosilicona, polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o combinaciones de los mismos para conferir características de liberación controlada a la composición. Los recubrimientos para dispositivos invasivos se incluirán dentro de la definición de portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, como estas expresiones se usan en el presente documento.

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona un procedimiento de recubrimiento de un dispositivo médico implantable que comprende la etapa de poner en contacto dicho dispositivo con la composición de recubrimiento descrita anteriormente. Será obvio para los expertos en la materia que el recubrimiento del dispositivo se producirá antes de la implantación en un mamífero.

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona un procedimiento de impregnación de un dispositivo de liberación de fármaco implantable que comprende la etapa de poner en contacto dicho dispositivo de liberación de fármaco con un compuesto o una composición de la presente invención. Los dispositivos implantables de liberación de fármacos incluyen, pero sin limitación, cápsulas o balas de polímero biodegradables, cápsulas de polímero no degradables, difusibles y obleas de polímeros biodegradables.

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona un dispositivo médico implantable recubierto con un compuesto o una composición que comprende un compuesto de la presente invención, de modo que el compuesto sea terapéuticamente activo.

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona un dispositivo de liberación de fármaco implantable impregnado con o que contiene un compuesto o una composición que comprende un compuesto de la presente invención, de manera que el compuesto se libere desde dicho dispositivo y sea terapéuticamente activo.

Cuando se accede a un órgano o un tejido extirpándolo del paciente, dicho órgano o tejido se puede bañar en un medio que contenga una composición de la presente invención, el órgano se puede pintar con una composición de la presente invención o se puede aplicar una composición de la presente invención de cualquier otra manera conveniente.

En otra realización, una composición de la presente invención comprende además un segundo agente terapéutico.

El segundo agente terapéutico se puede seleccionar de entre cualquier compuesto o agente terapéutico conocido que tenga o que demuestre propiedades ventajosas cuando se administre con un compuesto que tenga el mismo mecanismo de acción que el apremilast. Dichos agentes incluyen los indicados como útiles en combinación con el apremilast, incluyendo, pero sin limitación, los agentes útiles para el tratamiento de la psoriasis, incluyendo la psoriasis de tipo placa y la psoriasis refractaria; la sarcoidosis, incluyendo sarcoidosis cutánea; artritis psoriásica; enfermedad de Behçet; prurigo nodular; lupus, incluyendo lupus cutáneo; y uveítis, entre otros.

En una realización, el segundo agente terapéutico es un agente útil para el tratamiento de la psoriasis o la sarcoidosis.

En otra realización, la invención proporciona formas de dosificación separadas de un compuesto de la presente invención y uno o más de cualquiera de segundos agentes terapéuticos los anteriormente descritos, en las que el compuesto y el segundo agente terapéutico están asociados entre sí. La expresión "asociados entre sí", como se usa en el presente documento, significa que las formas de dosificación separadas están envasadas conjuntamente o unidas de otro modo entre sí, de modo que es muy evidente que las formas de dosificación separadas se pretenden comercializar y administrar conjuntamente (en menos de 24 horas una de la otra, de forma consecutiva o simultáneamente).

En las composiciones farmacéuticas de la invención, el compuesto de la presente invención se presenta en una cantidad eficaz. Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad que, cuando se administra en una pauta de dosificación adecuada, es suficiente para tratar (terapéutica o profilácticamente) el trastorno diana. Por ejemplo, para reducir la gravedad, duración o progresión del trastorno que se está tratando, prevenir el avance del trastorno que se está tratando, provocar la regresión del trastorno que se está tratando, o mejorar o aumentar el/los efecto/s profiláctico/s o terapéutico/s de otra terapia.

La interrelación de las dosis para animales y seres humanos (basada en miligramos por metro cuadrado de superficie corporal) se describe en Freireich, *et al.*, *Cancer Chemother. Rep.*, 50: 219 (1966). La superficie corporal se puede determinar de manera aproximada a partir de la altura y el peso del paciente. Véase, por ejemplo, "Scientific Tables", Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, Nueva York, 1970, 537.

En una realización, una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención puede variar de aproximadamente 0,2 a 2.000 mg por tratamiento. En realizaciones más específicas, el intervalo es de aproximadamente 2 a 1.000 mg o de 4 a 400 mg o, más específicamente, de 20 a 200 mg por tratamiento. El tratamiento generalmente se administra a una velocidad de entre 0,625 a 1,25 ng/kg/min. La velocidad de infusión se puede aumentar en incrementos no superiores a 1,25 ng/kg/min por semana durante las cuatro primeras semanas, y luego no superiores a 2,5 ng/kg/min por semana durante el resto de la infusión.

Las dosis eficaces también variarán, como reconocerán los expertos en la materia, dependiendo de las enfermedades que se tratan, la gravedad de la enfermedad, la vía de administración, el sexo, la edad y el estado general de salud del paciente, el uso de excipientes, la posibilidad de uso conjunto con otros tratamientos terapéuticos, tales como el uso de otros agentes, y la opinión del médico tratante. Por ejemplo, la orientación para seleccionar la dosis eficaz se puede determinar por referencia a la información prescrita para el apremilast.

Para las composiciones farmacéuticas que comprenden un segundo agente terapéutico, una cantidad eficaz del segundo agente terapéutico es de entre aproximadamente el 20 % y 100 % de la dosis que se utiliza normalmente en una pauta monoterapéutica que solo use ese agente. Preferentemente, una cantidad eficaz es de entre aproximadamente el 70 % y 100 % de la dosis monoterapéutica normal. Las dosis monoterapéuticas normales de estos segundos agentes terapéuticos son bien conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, Wells *et al.*, eds., "Pharmacotherapy Handbook", II Edición Appleton and Lange, Stamford, Conn. (2000); "PDR Pharmacopoeia, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000", Edición Deluxe, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000), estando cada una de cuyas referencias incorporadas en el presente documento por referencia en su totalidad.

Cabe esperar que algunos de los segundos agentes terapéuticos a los que se hace referencia anteriormente actúen actuar sinérgicamente con los compuestos de la presente invención. Cuando esto ocurre, permitirá la reducción de la dosis eficaz del segundo agente terapéutico y/o del compuesto de la presente invención con respecto a la necesidad en una monoterapia. Esto tiene la ventaja de reducir al mínimo los efectos tóxicos de bien el segundo agente terapéutico o un compuesto de la presente invención, mejoras sinérgicas en la eficacia, mejorar la facilidad de administración, o reducir el uso y/o gasto global de la preparación del compuesto o formulación.

Procedimientos de tratamiento

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un procedimiento de inhibición de PDE4 en un sujeto.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un procedimiento de reducción de los niveles de TNF- α en un sujeto.

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un procedimiento de tratamiento de una enfermedad que se trata beneficiosamente con apremilast. Dichas enfermedades son bien conocidas en la técnica y se desvelan, pero sin limitación, en las siguientes patentes y solicitudes publicadas: WO2006/025991; AU2006/200033; WO2001/034606; la patente de EE.UU. N° 6.020.358; y la patente de EE.UU. N° 6.667.316.

Dichas enfermedades incluyen, pero sin limitación, choque séptico, sepsis, choque endotóxico, choque hemodinámico y síndrome de sepsis, lesión por reperfusión postisquémica, malaria, infección micobacteriana,

meningitis; psoriasis, incluyendo psoriasis de tipo placa y psoriasis refractaria; sarcoidosis, incluyendo sarcoidosis cutánea; artritis psoriásica; enfermedad de Behçet; prurigo nodular; lupus, incluyendo lupus cutáneo; uveítis; insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad fibrótica, caquexia, rechazo de injertos, cáncer, enfermedad autoinmune, infecciones oportunistas en el SIDA, artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, otras afecciones artríticas, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, ENL en la lepra, daño por radiación, lesión alveolar hiperóxica, angiogénesis no deseada, enfermedad inflamatoria, artritis, enfermedad inflamatoria del intestino, úlceras aftosas, asma, síndrome de dificultad respiratoria del adulto y SIDA.

En una realización particular, el compuesto de la presente de la presente invención se usa para tratar la psoriasis o la sarcoidosis.

Los procedimientos definidos en el presente documento también incluyen aquellos en los que se identifica al paciente como aquel en necesidad de un tratamiento indicado en particular. La identificación de un paciente en necesidad de dicho tratamiento puede ser a juicio de un paciente o un profesional de atención sanitaria, y puede ser subjetiva (por ejemplo, opinión) u objetiva (por ejemplo, medible por ensayo o un procedimiento diagnóstico).

En otra realización, cualquiera de los procedimientos de tratamiento anteriores comprende la etapa adicional de administrar conjuntamente al paciente uno o más segundos agentes terapéuticos. La elección del segundo agente terapéutico se puede hacer a partir de cualquier segundo agente terapéutico conocido por su utilidad en la administración conjunta con apremalist. La elección del segundo agente terapéutico también depende de la enfermedad o afección particular que se vaya a tratar. Los ejemplos de segundos agentes terapéuticos que se pueden emplear son los expuestos anteriormente para su uso en composiciones de combinación que comprenden un compuesto de la presente invención y un segundo agente terapéutico.

En particular, la terapias de combinación incluyen la administración conjunta de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un segundo agente terapéutico para el tratamiento de las siguientes afecciones: psoriasis, incluyendo psoriasis de tipo placa y psoriasis refractaria; sarcoidosis, incluyendo sarcoidosis cutánea; artritis psoriática; enfermedad de Behçet, prurigo nodular; lupus, incluyendo lupus cutáneo; y uveítis.

La expresión "administrado conjuntamente", como se usa en el presente documento, significa que el segundo agente terapéutico se puede administrar junto con un compuesto de la presente invención como parte de una sola forma de dosificación (tal como una composición de la presente invención que comprende un compuesto de la invención y un segundo agente terapéutico como se ha descrito anteriormente) o como múltiples formas de dosificación separadas. Como alternativa, el agente adicional se puede administrar antes de, consecutivamente con o después de la administración de un compuesto de la presente invención. En dicho tratamiento de terapia de combinación, tanto los compuestos de la presente invención como el/los segundo/s agente/s terapéutico/s se administran mediante procedimientos convencionales. La administración de una composición de la presente invención, que comprende tanto un compuesto de la invención como un segundo agente terapéutico, a un paciente no excluye la administración por separado de ese mismo agente terapéutico, cualquier otro segundo agente terapéutico o cualquier compuesto de la presente invención a dicho paciente en otro momento en el transcurso del tratamiento.

Las cantidades eficaces de estos segundos agentes terapéuticos son bien conocidas para los expertos en la materia y se puede encontrar orientación para la dosificación en las patentes y solicitudes de patente publicadas a las que se hace referencia en el presente documento, así como en Wells, *et al.*, Eds., "Pharmacotherapy Handbook", II Edición, Appleton and Lange, Stamford, Conn (2000); "PDR Pharmacopeia", Tarascon Pocket Pharmacopeia 2000, edición Deluxe, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000), y otros textos médicos. Sin embargo, es competencia del experto en la materia determinar el intervalo óptimo de cantidades eficaces del segundo agente terapéutico.

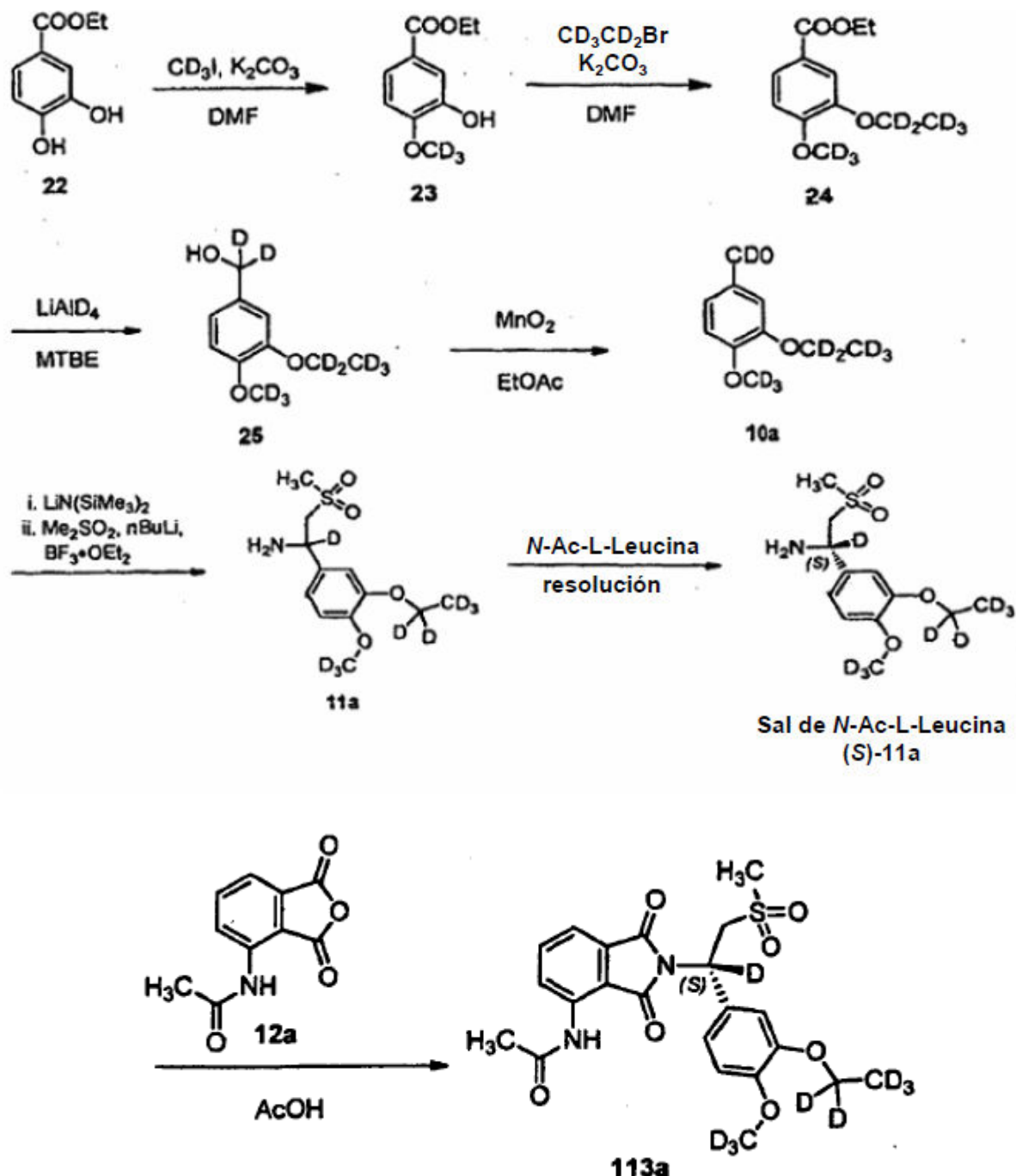
En una realización de la invención, en la cual se administra un segundo agente terapéutico a un sujeto, la cantidad eficaz del compuesto de la presente invención es inferior a lo que sería su cantidad eficaz si el segundo agente terapéutico no se administrara. En otra realización, la cantidad eficaz del segundo agente terapéutico es inferior a lo que sería su cantidad eficaz si el compuesto de la presente invención no se administrara. De esta manera, es posible reducir al mínimo los efectos secundarios no deseados asociados con altas dosis de cualquier agente. Otras posibles ventajas (incluyendo sin limitación la mejora de las pautas de dosificación y/o la reducción del coste del medicamento) serán evidentes para los expertos en la materia.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéutica del mismo, solo o junto con uno o más de los segundos agentes terapéuticos descritos anteriormente en la fabricación de un medicamento, bien como una sola composición o como formas de dosificación separadas, para el tratamiento en un paciente de una enfermedad, un trastorno o un síntoma expuesto anteriormente. Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéutica del mismo, para su uso en el tratamiento en un paciente de una enfermedad, un trastorno o un síntoma del mismo definido en el presente documento.

Ejemplos

Ejemplo 1. Síntesis de (*S*)-*N*-(2-(1-*d*-2-(metilsulfonil)-1-(3-(etoxi-*d*₅)-4-(metoxi-*d*₃)fenil)etil)-1,3-di-oxoisindolin-4-il)acetamida (Compuesto 113a)

Esquema 4. Preparación del Compuesto 113a



5

10

Etapas 1. 3-Hidroxi-4-(metoxi-*d*₃)-benzoato de etilo (23). Se mezcló el éster 22 disponible en el mercado (10 g, 55 mmol) con CD_3I (D al 99 % atómico, Cambridge Isotopes; 8,1 g, 55 mol) y K_2CO_3 (7,59 g) en DMF, y se agitó a temperatura ambiente durante un fin de semana. La EMCL mostró tres picos con masas coincidentes con el material de partida (20 %), el producto monoalquilado 23 deseado (55 %) y el subproducto bisalquilado (23 %). Se filtró la reacción a través de un lecho corto de Celite, lavando con EtOAc, y se secó el filtrado casi hasta sequedad. Se disolvió el residuo en CH_2Cl_2 (300 ml) y se lavó la solución con agua (5 x 50 ml) y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc/heptano (1:9 a 1:6) y luego se trituró adicionalmente en heptano, dando 4,1 g (36 %) del 23 deseado.

Etapa 2. 3-(Etoxi- d_5)-metoxi- d_3)-benzoato de etilo (**24**). Se disolvió **23** (4,1 g, 20 mmol) en DMF (10 ml), y se añadieron K_2CO_3 (2,5 g) y CD_3CD_2Br (D al 99 % atómico, Cambridge Isotopes; 4,7 g, 41 mmol). Se cerró herméticamente el matraz y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La EMCL mostró que la reacción se había completado. Se filtró la mezcla a través de un lecho corto de Celite, lavando con MTBE. Se concentró el filtrado para eliminar los volátiles, se añadió agua (100 ml). Se recogieron los sólidos al vacío y se lavaron con agua (50 ml). Se volvió a disolver el sólido en MTBE (200 ml) y se lavó la solución con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró, dando aproximadamente 3,8 g (81 %) de **24** (pureza del aproximadamente 90 % según la EMCL).

Etapa 3. (3-(Etoxi- d_5)-4-(metoxi- d_3)-fenil)-1.1- d_2 -metanol (**25**). Se disolvió **24** (3,8 g, 16,3 mmol) en MTBE (50 ml), y se añadió $LiAlD_4$ (D al 98 % atómico, Cambridge Isotopes; 0,7 g, 17 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. La EMCL indicó que la reacción se había completado. Se añadió NH_4Cl (20 ml) acuoso despacio para inactivar la reacción y se filtró la mezcla a través de un lecho corto de Celite. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 x 20 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na_2SO_4) y se concentraron, dando 2,8 g de **25** en forma de un aceite de color amarillo claro. Este material se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 4. 3-(Etoxi- d_5)-4-(metoxi- d_3)-benzaldehído- d (**10a**). Se disolvió **25** (2,8 g, 16 mmol) en EtOAc (30 ml). Se añadió MnO_2 (14 g, 160 mmol) y se agitó la mezcla oscura a temperatura ambiente durante una noche. La EMCL mostró que se había consumido todo el material de partida. Se hizo pasar la mezcla a través de un lecho corto de Celite, lavando con EtOAc, y se concentró el filtrado, dando un aceite amarillo. Se purificó el aceite mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 20 %/heptano, dando 2,05 g (68 % para 2 etapas) de **10a** en forma de un sólido de color blanco.

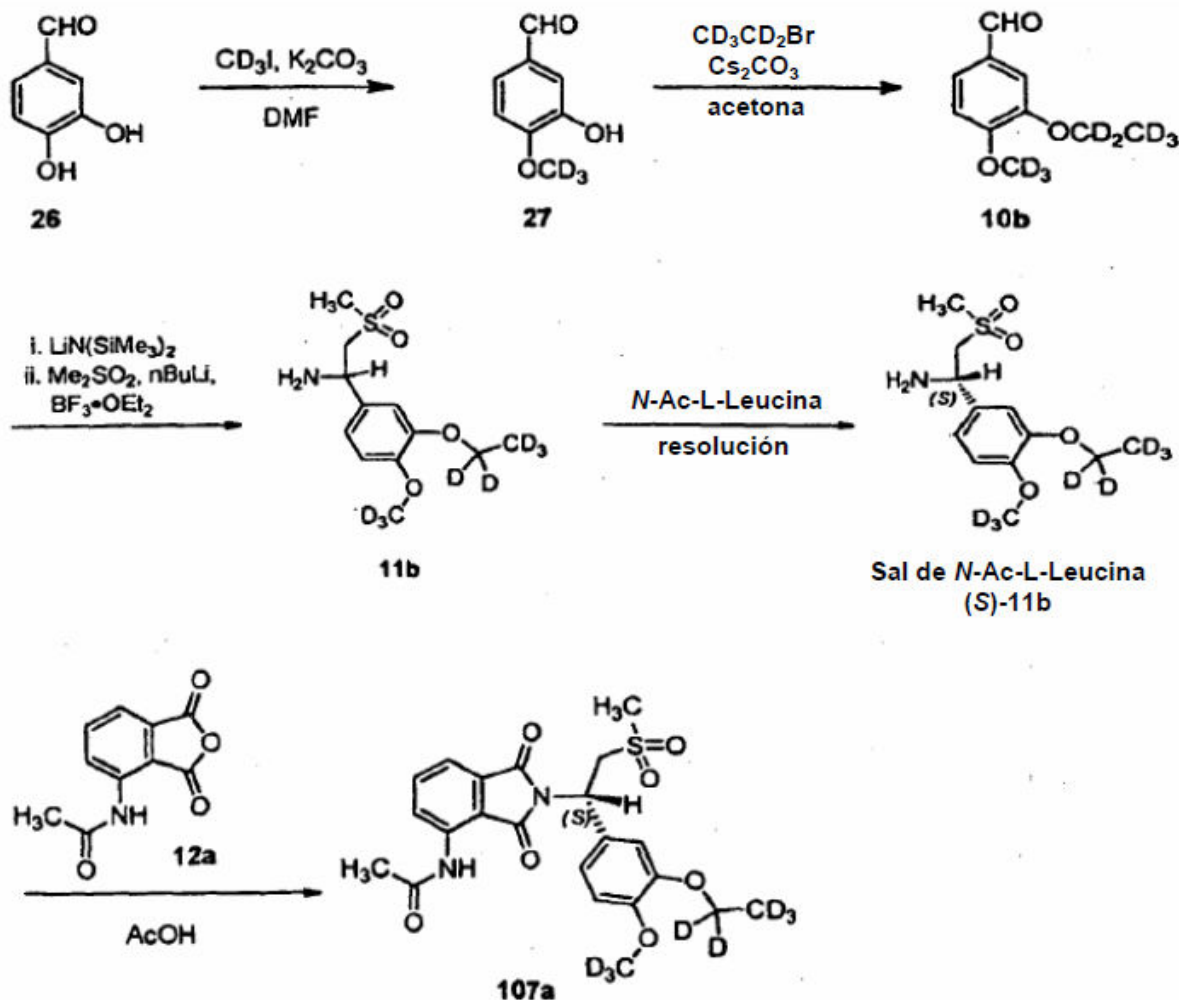
Etapa 5. 1-(3-(Etoxi- d_5)-4-(metoxi- d_3)-fenil)-1- d -2-(metilsulfonil)etanamina (**11a**). Se suspendió metilsulfona (1 g, 10,7 mmol) en THF (70 ml) y se enfrió en un baño de acetona/hielo seco hasta por debajo de $-70\text{ }^{\circ}C$. Se añadió n -BuLi (2,5 M en hexanos, 4,6 ml, 11,5 mmol) y se agitó la mezcla durante 30 minutos. En un matraz separado, se enfrió una solución de **10a** (1,9 g, 10,0 mmol) en THF (20 ml) hasta $0\text{ }^{\circ}C$. Se añadió hexametildisilazida de litio (LHMDS) (1 M en THF, 12 ml). Tras 15 minutos, se añadió éterato de trifluoruro de boro (2,8 ml, 22 mmol) y se siguió agitando durante otros 5 minutos. Entonces, se añadió esta solución a la solución de metilsulfona/ n -BuLi, con enfriamiento en un baño de acetona/hielo seco hasta por debajo de $-70\text{ }^{\circ}C$ con una jeringa. Se observó una reacción exotérmica. Se dejó calentar esta mezcla hasta la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Tras el enfriamiento en un baño de agua con hielo, se añadió K_2CO_3 (8 g) seguido de agua (50 ml). Se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 x 20 ml). Se secó la solución orgánica combinada (Na_2SO_4) y se concentró, dando un aceite pegajoso. Se añadieron MTBE (30 ml) y HCl acuoso (4 N, 30 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h, dando una solución bifásica transparente. Se separaron las fases y se extrajo la solución orgánica con HCl acuoso (4 N, 25 ml). A las fases acuosas combinadas, se añadió NaOH acuoso (24 %) hasta un pH > 12. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 50 ml), se secaron las fases orgánicas (Na_2SO_4) y se concentraron, dando un sólido de color amarillo. Se suspendió el sólido en MTBE (20 ml) y se agitó durante una hora. La filtración al vacío dio 1,2 g (36 %) de **11a**.

Etapa 6. Sal de *N*-acetil-leucina de (S)-1-(3-(etoxi- d_5)-4-(metoxi- d_3)-fenil)- d -2-(metilsulfonil)etanamina ((S)-**11a**). Se mezcló **11a** (1,2 g, 4,25 mmol) con *N*-acetil-L-leucina (0,44 g, 2,55 mmol) en MeOH (10 ml). Se calentó esta mezcla a $70\text{ }^{\circ}C$ durante 3 h, y luego se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se recogió el sólido mediante filtración al vacío y se suspendió en MeOH (15 ml). Se agitó la mezcla a $70\text{ }^{\circ}C$ durante 2 h, luego a temperatura ambiente durante una noche. Se recogió el sólido y se repitió la trituración en MeOH. Se aisló una porción de 600 mg (31 %) de (S)-**11a** con un ee > 99 %.

Etapa 7. (S)-*N*-(2-(1- d -1-(3-(Etoxi- d_5)-4-(metoxi- d_3)-fenil)-2-(metilsulfonil)etil)-1,3-dioxoisindolin-4-il)acetamida (Compuesto **113a**). Se mezcló (S)-**11a** (380 mg, 0,88 mmol) con **12a** conocido (200 mg, 1 mmol; véase el documento US 20080234359) en ácido acético (6 ml) y se calentó a reflujo durante 24 h para completar la reacción. Se concentró la mezcla y se volvió a disolver el aceite incoloro en EtOAc (100 ml). Se lavó la solución con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (20 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna en un sistema Analogix, eluyendo con MeOH al 0-3 %/ CH_2Cl_2 , proporcionando 360 mg (87 %) de **113a**. RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1,58 (s, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 3,72 (d, J = 14,3, 1H), 4,55 (d, J = 14,5, 1H), 6,84 (d, J = 9,8, 1H), 7,11 (d, J = 9,2, 2H), 7,49 (d, J = 6,5, 1H), 7,66 (s, J = 7,7, 1H), 8,77 (d, J = 7,7, 1H), 9,46 (s, 1H). RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 24,97; 41,67; 54,47; 111,45; 112,38; 115,14; 118,25; 120,28; 124,99; 129,18; 131,07; 136,14; 137,66; 148,70; 167,51; 169,16. HPLC (procedimiento: columna Atlantis T3 2.0 de Waters de 50 mm y 3 μm -procedimiento en gradiente de ACN al 5-95 % + ácido fórmico al 0,1 % en 14 min, manteniendo 4 min con ACN al 95 % + ácido fórmico al 0,1 %; longitud de onda: 305 nm): tiempo de retención: 5,96 min; pureza del 99,5 %. EM (M+H): 470,3. Análisis elemental ($C_{22}H_{15}D_9\ N_2O_7SH_2O$): calculado: C = 54,20, H = 5,38, N = 5,75; encontrado: C = 54,15, H = 4,98, N = 5,60.

Ejemplo 2. Síntesis de (S)-N-(2-(2-(metilsulfonil)-1-(3-(etoxi-*d*₅)-4-(metoxi-*d*₃)fenil)etil)-1,3-dioxoisindolin-4-il)acetamida (Compuesto 107a)

Esquema 5. Preparación del Compuesto 107a



Etapa 1. 3-Hidroxi-4-(metoxi- d_3)-benzaldehído (27). Se disolvió 3,4,-dihidroxi-benzaldehído **26** disponible en el mercado (10 g, 80 mmol) en DMF (50 ml). Se añadió K_2CO_3 (10 g) y se enfrió la solución en un baño de agua con hielo. Se añadió CD_3I (D al 99 % atómico, Cambridge Isotopes; 12,4 g, 84 mmol) lentamente, y luego se agitó la reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se diluyó la reacción con EtOAc (200 ml) y se filtró a través de un lecho corto de Celite. Se concentró el filtrado, dando un aceite oscuro. Se añadieron EtOAc (150 ml) y agua (50 ml) y se separaron las capas. Se ajustó la fase acuosa a pH 6 mediante la adición lenta de HCl 1 N y se extrajo la mezcla con EtOAc (2 x 100 ml). Se secó la solución orgánica combinada (Na_2SO_4) y se concentró. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc/heptano (1:6 a 1:2), dando más de 5 g de **27** a una pureza del aproximadamente 90 %. Se purificó este material adicionalmente en un sistema cromatográfico Analogix, eluyendo con EtOAc al 0-30 %/heptano, dando 4,3 g (35 %) de **27**.

Etapa 2. 3-(Etoxi-*d*₅)4-(metoxi-*d*₃)-benzaldehído (**10b**): Se mezcló **27** (4,3 g, 27,7 mmol) con Cs₂CO₃ (15 g, 46 mmol) en acetona y se enfrió en un baño de agua de hielo. Se añadió bromoetano-*d*₅ (D al 99 % atómico, Cambridge Isotopes; 3,8 g, 33,6 mmol) y se agitó la reacción durante una noche. Se añadió MTBE y se filtró la mezcla a través de un lecho corto de Celite. Tras concentrar, se purificó el producto en bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc/heptano (1:4), dando 2 g (38 %) del **10b** deseado.

Etapa 3. 1-(3-(Etoxi-*d*₅)-4-(metoxi-*d*₃)-fenil)-2-(metilsulfonil)etanamina (**11b**). Se suspendió metilsulfona (1 g, 10,7 mmol) en THF (70 ml) y se enfrió en un baño de acetona/hielo seco hasta por debajo de -70 °C. Se añadió *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 4,8 ml, 11,9 mmol) y se agitó la mezcla durante aproximadamente 30 minutos. En un matraz separado, se enfrió una solución del aldehído **10b** (2 g, 10,6 mmol) en THF (20 ml) hasta 0 °C. Se añadió LHMDS (1 M en THF, 12 ml). Tras 15 minutos, se añadió éterato de trifluoruro de boro (2,8 ml, 22 mmol) y se siguió

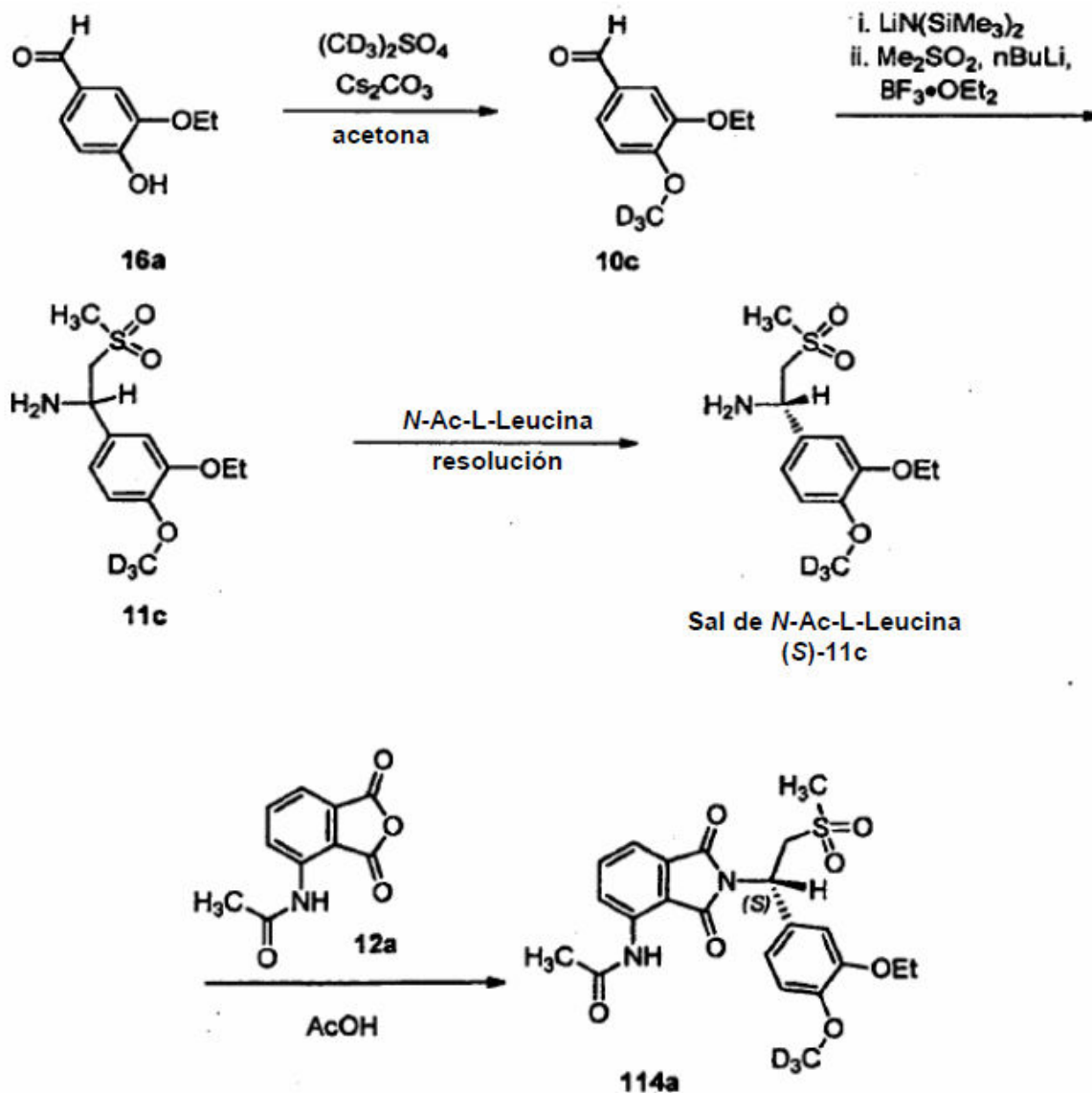
agitando durante otros 5 minutos. Entonces, se añadió esta solución a la solución de metilsulfona/*n*-BuLi, con enfriamiento en un baño de acetona/hielo seco hasta por debajo de -70 °C con una jeringa. Se observó una reacción exotérmica. Se dejó calentar esta mezcla hasta la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Tras el enfriamiento en un baño de agua con hielo, se añadió K₂CO₃ (8 g) seguido de agua (50 ml). Se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 x 20 ml). Se secó la solución orgánica combinada (Na₂SO₄) y se concentró, dando un aceite pegajoso. Se añadieron MTBE (30 ml) y HCl acuoso (4 N, 30 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h, dando una solución bifásica transparente. Se separaron las fases y se extrajo la solución orgánica con HCl acuoso (4 N, 25 ml). A las fases acuosas combinadas, se añadió NaOH acuoso (24 %) para subir el pH por encima de 12. Se extrajo la solución con EtOAc (3 x 50 ml). Se secó la solución orgánica combinada (Na₂SO₄) y se concentró, dando un sólido de color amarillo. Se suspendió el sólido en MTBE (20 ml) y se agitó durante una hora. La filtración al vacío dio 1,2 g (38 %) de **11b** en forma de un sólido de color amarillo claro.

Etapa 4. Sal de *N*-acetil-L-leucina de (S)-1-(3-(etoxi-*d*₅)-4-(metoxi-*d*₃)-fenil)-2-(metilsulfonil)etanamina ((S)-**11b**). Se mezcló **11b** (1,05 g, 3,73 mmol) con *N*-acetil-L-leucina (0,39 g, 2,24 mmol) en MeOH (6 ml). Se calentó esta mezcla a 70 °C durante 3 h, y luego se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se recogió el sólido mediante filtración al vacío y se suspendió en MeOH (15 ml). Se agitó la suspensión a 70 °C durante 2 h, luego a temperatura ambiente durante una noche. Se recogió el sólido y se repitió la trituración en MeOH. Se obtuvo una porción de 400 mg (23 %) de sal de *N*-acetil-L-leucina (**S**)-**11b** con un ee > 98 %

Etapa 5. (S)-*N*-(2-(1-(3-(Etoxi-*d*₅)-4-(metoxi-*d*₃)-fenil)-2-(metilsulfonil)etil)-1,3-dioxoisindolin-4-il)acetamida (Compuesto **107a**). Se mezcló la sal de *N*-acetil-L-leucina (**S**)-**11b** (220 mg, 0,5 mmol) con **12a** conocido (123 mg, 0,6 mmol) en ácido acético (5 ml) y se calentó a reflujo durante 24 h para casi completar la reacción. Se concentró la mezcla, y se disolvió el aceite incoloro en EtOAc (100 ml) y se lavó la solución con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (20 ml). Se secó la fase orgánica (Na₂SO₄) y se concentró. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna en un sistema Analogix, eluyendo con EtOAc al 0-70 %/heptano, proporcionando 210 mg (89 %) de **107a**. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,59 (s, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 3,72 (dd, *J* = 4,6; 14,4, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,56 (dd, *J* = 10,8; 14,4, 1H), 5,87 (dd, *J* = 4,4; 10,6), 6,84 (d, *J* = 8,8, 1H), 7,10 (d, *J* = 7,0, 2H), 7,49 (d, *J* = 6,6, 1H), 7,65 (t, *J* = 7,3, 1H), 8,76 (d, *J* = 8,0, 1H), 9,46 (s, 1H). RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 24,97; 41,66; 48,60; 54,55; 55,96; 76,58; 77,01; 77,43; 111,48; 112,40; 115,14; 118,25; 120,29; 125,00; 129,26; 131,07; 136,14; 137,66; 148,70; 149,79; 167,51; 169,17; 169,53. HPLC (procedimiento: columna Atlantis T3 2.1 de Waters de 50 mm y 3 µm-procedimiento en gradiente de ACN al 5-95 % + ácido fórmico al 0,1 % en 14 min, manteniendo 4 min con ACN al 95 % + ácido fórmico al 0,1 %; longitud de onda: 305 nm): tiempo de retención: 6,02 min; pureza de > 98,0 %. HPLC quiral (procedimiento: columna Chiralpak AD de 25 cm – procedimiento isocrático: hexano al 78 %/isopropanol al 22 %/ dietilamina al 0,01 % durante 40 minutos a 1,00 ml/ml; longitud de onda: 254 nm): tiempo de retención: 12,73 min (enantiómero principal); pureza de ee > 99 %. EM (M+Na): 488,1. Análisis elemental (C₂₂H₂₁D₃N₂O₇S): Calculado: C = 56,76, H = 5,20, N = 6,02, S = 6,89; encontrado: C = 56,74, H = 5,43, N = 5,70, S = 6,51.

Ejemplo 3. Síntesis de (S)-N-(2-(2-(metilsulfonil)-1-(3-etoxi-4-(metoxi- d_3)fenil)etil)-1,3-dioxoisindolin-4-il)acetamida (Compuesto **114a**)

Esquema 6. Preparación del Compuesto 114a



Etapa 1. 3-Etoxi-4-(metoxi- d_3)-benzaldehído (**10c**). Se enfrió una mezcla de **16a** disponible en el mercado (5 g, 30 mmol) y Cs_2CO_3 (15 g, 46 mmol) en acetona en un baño de agua con hielo. Se añadió $(CD_3)_2SO_4$ (D al 99 % atómico, Cambridge Isotopes; 2,7 ml, 30 mmol) y se dejó calentar la reacción lentamente hasta la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se filtró la mezcla a través de un lecho corto de Celite y se concentró, dando 5,7 g (aproximadamente 100 %) de **10c**.

Etapa 2. 1-(3-Etoxi-4-(metoxi- d_3)-fenil)-2-(metilsulfonil)etanamina (**11c**). Se suspendió metilsulfona (3 g, 32,1 mmol) en THF (280 ml) y se enfrió en un baño de acetona/hielo seco hasta por debajo de $-70\text{ }^{\circ}C$. Se añadió *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 13,6 ml, 35,7 mmol) y se agitó la mezcla durante aproximadamente 30 minutos. En un matraz separado, se enfrió una solución del aldehído **10c** (5,7 g, 30,2 mmol) en THF (60 ml) hasta $0\text{ }^{\circ}C$. Se añadió LHMDs (1 M en THF, 34,4 ml). Tras 15 minutos, se añadió éterato de trifluoruro de boro (8 ml, 62,9 mmol) y se agitó la mezcla durante 5 minutos. Se añadió esta solución a la solución de metilsulfona/*n*-BuLi, con enfriamiento en un baño de acetona/hielo seco hasta por debajo de $-70\text{ }^{\circ}C$ con una jeringa. Se observó una reacción exotérmica. Se dejó calentar esta mezcla hasta la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Tras el enfriamiento en un baño de agua con hielo, se añadió K_2CO_3 (24 g) seguido de agua (150 ml). Se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 60 ml). Se secó la solución orgánica combinada (Na_2SO_4) y se concentró, dando un aceite pegajoso. Se añadieron MTBE (90 ml) y HCl acuoso (4 N, 90 ml) al residuo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h, dando una solución bifásica transparente. Se separaron las fases y se extrajo la fase orgánica

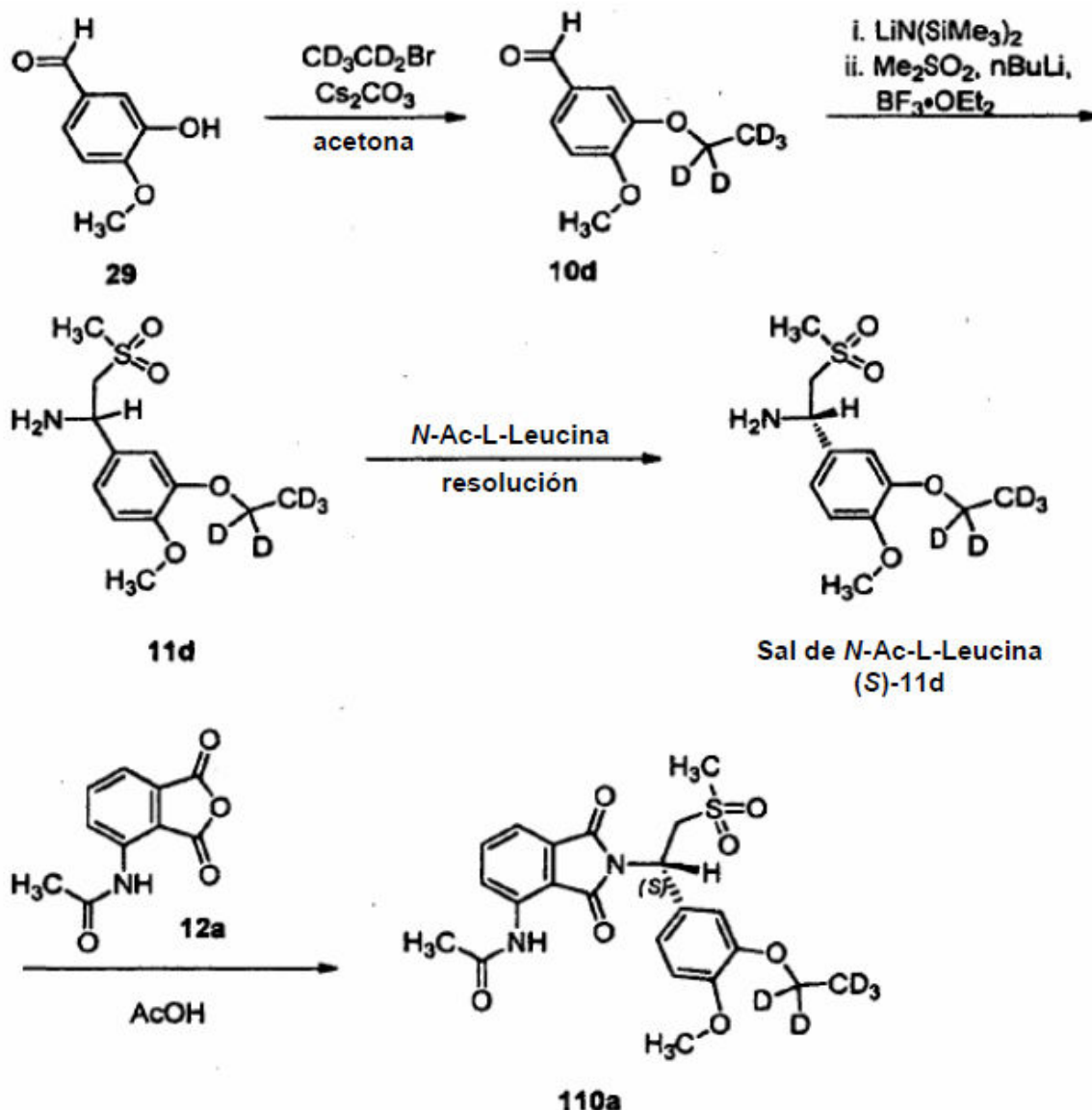
con HCl acuoso (4 N, 75 ml). A las fases acuosas combinadas, se añadió NaOH acuoso (24 %) para subir el pH por encima de 12. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (3 x 150 ml). Se secó la solución orgánica combinada (Na₂SO₄) y se concentró, dando un sólido de color amarillo. Se suspendió el sólido en MTBE (60 ml) y se agitó durante una hora. La filtración al vacío dio 2,7 g (31,4 %) de **11c** en forma de un sólido de color amarillo claro

- 5 Etapa 3. Sal de *N*-acetil-L-leucina de (S)-1-(3-etoxi-4-(metoxi-*d*₃)-fenil)-2-(metilsulfonil)etanamina ((S)-**11c**). Se mezcló **11c** (2,3 g, 8,17 mmol) con *N*-acetil-L-leucina (0,78 g, 4,48 mmol) en MeOH (12 ml). Se calentó esta mezcla a 70 °C durante 3 h, y luego se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se recogió el sólido mediante filtración al vacío, se suspendió en MeOH (12 ml) y se agitó a 70 °C durante 2 h, luego a temperatura ambiente durante una noche. Se recogió el sólido y se repitió la tritución en MeOH. Se obtuvo una porción de 1 g (28,8 %) de sal de *N*-acetil-L-leucina (**S**)-**11c** con un ee de > 98 %.

- 10 Etapa 4. (S)-*N*-(2-(1-(3-Etoxi-4-(metoxi-*d*₃)-fenil)-2-(metilsulfonil)etil)-1,3-dioxoisindolin-4-il)acetamida (**114a**). Se mezcló (**S**)-**11e** (0,97 g, 2,2 mmol) con **12a** conocido (470 mg, 2,5 mmol) en ácido acético (20 ml) y se calentó a reflujo durante 24 h para casi completar la reacción. Se concentró la mezcla, y se disolvió el aceite incoloro en EtOAc (200 ml) y se lavó la solución con solución saturada de NaHCO₃ (40 ml). Se secó la fase orgánica (Na₂SO₄) y se concentró. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna en un sistema Analogix, eluyendo con EtOAc al 0-70 %/heptano, proporcionando 0,7 g (68 %) de **114a**. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,47 (t, *J* = 7,0, 3H), 1,61 (s, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 3,72 (dd, *J* = 4,6; 14,4, 1H), 4,11 (c, *J* = 6,9; 14,0, 2H), 4,55 (dd, *J* = 10,5; 14,4, 1H), 5,87 (dd, *J* = 4,4; 10,6, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,7, 1H), 7,10 (d, *J* = 6,5, 2H), 7,49 (d, *J* = 7,3, 1H), 7,65 (t, *J* = 7,7, 1H), 8,76 (d, *J* = 8,5, 1H), 9,46 (s, 1H). RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 14,70; 24,96; 41,65; 48,59; 54,54; 64,55; 111,46; 112,44; 115,14; 118,25; 120,32; 125,00; 129,24; 131,07; 136,14; 137,66; 148,67; 149,79; 167,51; 169,17; 169,53. HPLC (procedimiento: columna Atlantis T3 2.1 de Waters de 50 mm y 3 µm-procedimiento en gradiente de ACN al 5-95 % + ácido fórmico al 0,1 % en 14 min, manteniendo 4 min con ACN al 95 % + ácido fórmico al 0,1 %; longitud de onda: 305 nm): tiempo de retención: 6,03 min; pureza del 97,4 %. HPLC quiral (procedimiento: columna Chiralpak AD de 25 cm – procedimiento isocrático: hexano al 78 %/ isopropanol al 22 %/ dietilamina al 0,01 % durante 40 minutos a 1,00 ml/ml; longitud de onda: 254 nm): tiempo de retención: 12,69 min (enantiómero principal); 39,03 min (enantiómero menor); pureza de ee > 99 %. EM (M+Na): 486,0. Análisis elemental (C₂₂H₂₁D₃ N₂O₇S): Calculado: C = 57,01, H = 5,22, N = 6,04, S = 6,92; encontrado: C = 57,68, H = 5,63, N = 5,52, S = 6,33.

Ejemplo de referencia 4. Síntesis de (S)-N-(2-(2-(metilsulfonil)-1-(3-(etoxi-d₅)-4-(metoxi)fenil)etil)-1,3-dioxoisindolin-4-il)acetamida (Compuesto **110a**)

Esquema 7. Preparación del Compuesto 110a



Etapa 1. 3-(Etoxi-d₅)-4-metoxi-benzaldehído (**10d**). Se mezcló **29** disponible en el mercado (5 g, 30 mmol) con Cs_2CO_3 (15 g, 46 mmol) en acetona y se enfrió en un baño de agua con hielo. Se añadió bromoetano-d₅ (D al 99 % atómico, Cambridge Isotopes; 3,8 g, 33,6 mmol) y se dejó calentar la reacción lentamente hasta la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se diluyó la reacción con MTBE, se filtró a través de un lecho corto de Celite y se concentró, dando 5,5 g (aproximadamente 100 %) de **10d**.

Etapa 2. 1-(3-(Etoxi-d₅)-4-metoxi-fenil)-2-(metilsulfonil)etanamina (**11d**). Se suspendió metilsulfona (2,76 g, 29,5 mmol) en THF (250 ml) y se enfrió en un baño de acetona/hielo seco hasta por debajo de -70 °C. Se añadió *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 12,5 ml, 31 mmol) y se agitó la mezcla durante aproximadamente 30 minutos. En un matraz separado, se enfrió una solución del aldehído **10d** (5,25 g, 27,6 mmol) en THF (50 ml) hasta 0 °C. Se añadió LHMDS (1 M en THF, 31,7 ml). Tras 15 minutos, se añadió eterato de trifluoruro de boro (7,36 ml, 57,8 mmol) y se agitó la mezcla durante otros 5 minutos. Entonces, se añadió esta solución a la solución de metilsulfona/*n*-BuLi, con enfriamiento en un baño de acetona/hielo seco a por debajo de -70 °C con una jeringa. Se observó una reacción exotérmica. Se dejó calentar esta mezcla hasta la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Tras el enfriamiento en un baño de agua con hielo, se añadió K_2CO_3 (24 g) seguido de agua (150 ml). Se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 60 ml). Se secó la solución orgánica combinada (Na_2SO_4) y se concentró, dando un aceite pegajoso. Se añadieron MTBE (90 ml) y HCl acuoso (4 N, 90 ml) y se agitó la mezcla a

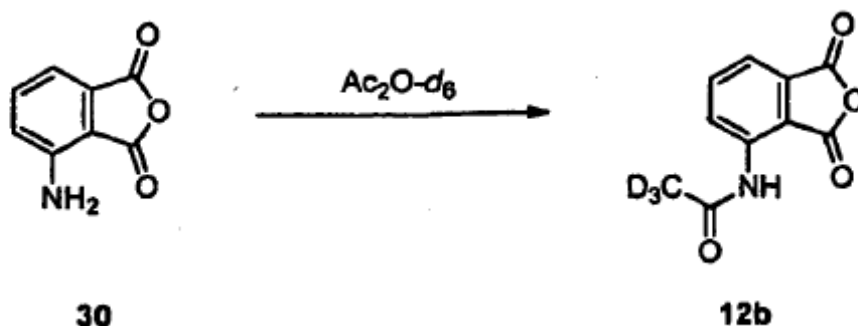
temperatura ambiente durante 2 h, dando una solución bifásica transparente. Se separaron las fases y se extrajo la fase orgánica con HCl acuoso (4 N, 75 ml). A las fases acuosas combinadas, se añadió NaOH acuoso (24 %) hasta elevar el pH por encima de 12. Se extrajo la mezcla con EtOAc (3 x 150 ml). Se secó la solución orgánica combinada (Na₂SO₄) y se concentró, dando un sólido de color amarillo. Se suspendió el sólido en MTBE (60 ml) y se agitó durante una hora. La filtración al vacío proporcionó 2,7 g (34,2 %) de **11d** en forma de un sólido de color amarillo claro.

Etapa 3. Sal de N-acetil-L-leucina de ((S)-1-(3-(etoxi-d₅)-4-metoxi-fenil)-2-(metilsulfonil)etanamina ((S)-11d). Se mezcló **11d** (2,6 g, 9,33 mmol) con N-acetil-L-leucina (0,98 g, 5,6 mmol) en MeOH (15 ml). Se calentó esta mezcla a 70 °C durante 3 h, y luego se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se recogió el sólido mediante filtración al vacío y se suspendió en MeOH (15 ml). Se agitó la suspensión a 70 °C durante 2 h y luego a temperatura ambiente durante una noche. Se recogió el sólido y se repitió la trituración en MeOH. Se obtuvo una porción de 1 g (23 %) de sal de N-acetil-L-leucina (**S-11d**) con un ee de >98 %.

Etapa 4. (S)-N-(2-(1-(3-(Etoxi-d₅)-4-metoxi-fenil)-2-(metilsulfonil)etil)-1,3-dioxoisindolin-4-il)acetamida (110a**).** Se mezcló (**S-11d**) (1,4g, 3,2 mmol) con **12a** conocido (0,77 g, 3,84 mmol) en ácido acético (20 ml) y se calentó a reflujo durante 24 h hasta casi completar la reacción. Se concentró la mezcla, se disolvió el aceite incoloro en EtOAc (200 ml) y se lavó la solución con NaHCO₃ saturado (40 ml). Se secó la capa orgánica (Na₂SO₄) y se concentró. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna en un sistema Analogix, eluyendo con EtOAc al 0-70 % /heptano (en 1 h), proporcionando 1,2 g (80 %) de **110a**. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,59 (s, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 3,72 (dd, J = 4,6; 14,4, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,56 (dd, J = 10,8; 14,4, 1H), 5,87 (dd, J = 4,4; 10,6), 6,84 (d, J = 8,8, 1H), 7,10 (d, J = 7,0, 2H), 7,49 (d, J = 6,6, 1H), 7,65 (t, J = 7,3, 1H), 8,76 (d, J = 8,0, 1H), 9,46 (s, 1H). RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 24,97; 41,66; 48,60; 54,55; 55,96; 76,58; 77,01; 77,43; 111,48; 112,40; 115,14; 118,25; 120,29; 125,00; 129,26; 131,07; 136,14; 137,66; 148,70; 149,79; 167,51; 169,17; 169,53. HPLC (procedimiento: columna Atlantis T3 2.1 de Waters de 50 mm y 3 μm-procedimiento en gradiente de ACN al 5-95 % + ácido fórmico al 0,1 % en 14 min, manteniendo 4 min con ACN al 95 % + ácido fórmico al 0,1 %; longitud de onda: 305 nm): tiempo de retención: 6,02 min; pureza del 98,0 %. HPLC quiral (procedimiento: columna Chiralpak AD de 25 cm – procedimiento isocrático: hexano al 78 %/ isopropanol al 22 %/ dietilamina al 0,01 % durante 40 minutos a 1,00 ml/ml; longitud de onda: 254 nm): tiempo de retención: 12,73 min (enantiómero principal); pureza de ee > 99 %. EM (M+Na): 488,1. Análisis elemental (C₂₂H₂₁D₃ N₂O₇S): Calculado: C = 56,76, H = 5,20, N = 6,02, S = 6,89; encontrado: C = 56,74, H = 5,43, N = 5,70, S = 6,51.

Ejemplo 5. Síntesis del producto intermedio 12b

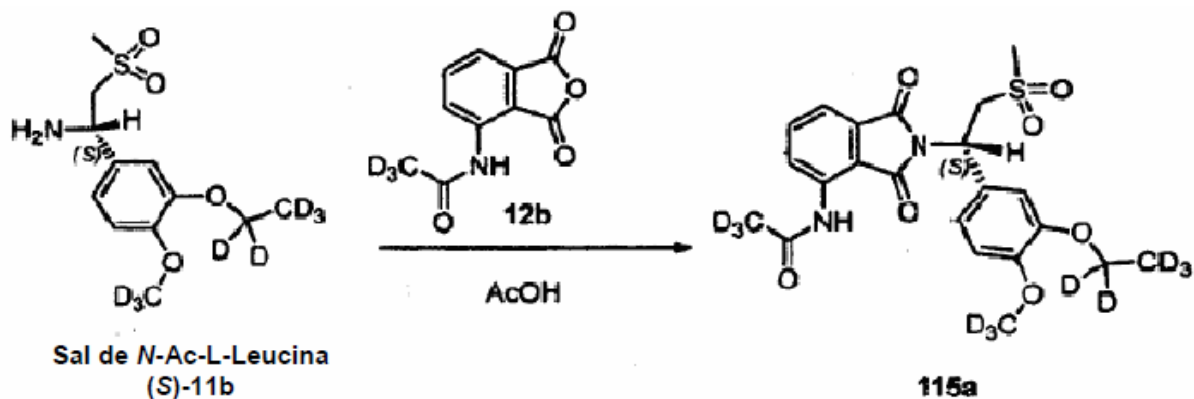
Esquema 8. Preparación de 12b



N-(1,3-dioxo-1,3-dihydroisobenzofuran-4-il)acetamida-d₃ (12b**).** Se suspendió la 4-aminoisobenzofuran-1,3-diona **30** (5 g, 30,6 mmol) disponible en el mercado en anhídrido acético-d₆ (D al 98 % atómico, Cambridge Isotopes; 10 g) y se calentó a reflujo durante 3 h, y luego se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se enfrió la solución hasta 0 °C y se filtró, y luego se lavó el sólido con MTBE y se secó, proporcionando 2,5 g de **12b**.

Ejemplo 6. Síntesis de (S)-N-(2-(1-(3-(Etoxi- d_5)-4-(metoxi- d_3)-fenil)-2-(metilsulfonil)etil)-1,3-dioxoisindolin-4-il)acet- d_3 -amida (**Compuesto 115a**).

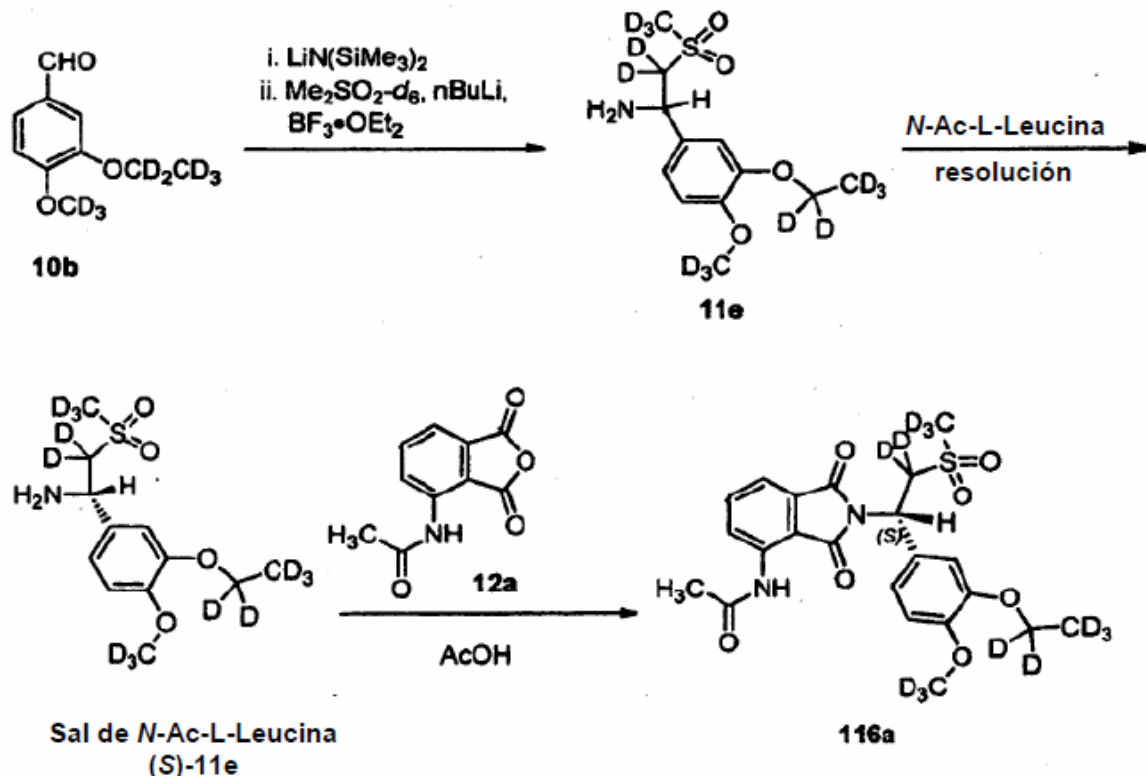
Esquema 8. Preparación de 115a



(S)-N-(2-(1-(3-(Etoxi- d_5)-4-(metoxi- d_3)-fenil)-2-(metilsulfonil)etil)-1,3-dioxoisindolin-4-il)acet- d_3 -amida (**115a**). Se mezcló sal de N-acetil-L-leucina (**S**)-**11b** (200 mg, 0,44 mmol; véase el Esquema 5) con **12b** (130 mg; véase el Esquema 8) en ácido acético (5 ml) y se calentó la solución a 80 °C durante 20 h. Se concentró la mezcla y se volvió a disolver el aceite incoloro en EtOAc (100 ml). Se lavó la solución con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (20 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna en un sistema Analogix, eluyendo con EtOAc al 0-70 %/heptano, proporcionando 174 mg (73 %) de **115a**. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,55 (s, 1H), 2,87 (s, 3H), 3,72 (dd, *J* = 4,4; 14,3, 1H), 4,56 (dd, *J* = 10,5; 14,4, 1H), 5,87 (dd, *J* = 4,4; 10,5, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,5, 1H), 7,10 (d, *J* = 7,0, 2H), 7,49 (d, *J* = 7,3, 1H), 7,66 (t, *J* = 7,5, 1H), 8,76 (d, *J* = 8,3, 1H), 9,46 (s, 1H). RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 41,66; 48,61; 54,56; 76,58; 77,00; 77,21; 77,43; 111,45; 112,40; 115,14; 118,26; 120,29; 125,01; 129,24; 131,07; 136,15; 137,66; 148,70; 167,52; 169,54. HPLC (procedimiento: columna Atlantis T3 2.1 de Waters de 50 mm y 3 μm-procedimiento en gradiente de ACN al 5-95 % + ácido fórmico al 0,1 % en 14 min, manteniendo 4 min con ACN al 95 % + ácido fórmico al 0,1 %; longitud de onda: 305 nm): tiempo de retención: 5,96 min; pureza del 99,1 %. EM (M+H): 472,0. Análisis elemental (C₂₂H₁₆D₈ N₂O₇S): Calculado: C = 56,04, H = 5,13, N = 5,94; encontrado: C = 55,90, H = 5,23, N = 5,85.

Ejemplo 7. (S)-N-(2-(1-(3-(Etoxi- d_5)-4-(metoxi- d_5)-fenil)-2-((metil- d_3)-sulfonil)-2,2- d_2 -etil)-1,3-dioxoisindolin-4-il)acetamida (Compuesto **116a**)

Esquema 9. Preparación del Compuesto 116a



Etapla 1. 1-(3-(Etoxi- d_5)-4-(metoxi- d_3)-fenil)-2-((metil- d_3)-sulfonil)-2,2- d_2 -etanamina (**11e**). Se suspendió metilsulfona- d_6 (D al 99 % atómico, Isotec; 1 g, 10,0 mmol) en THF (70 ml) y se enfrió en un baño de acetona/hielo seco hasta por debajo de -70°C . Se añadió $n\text{-BuLi}$ (2,5 M en hexanos, 4,4 ml, 11 mmol) y se agitó la mezcla durante aproximadamente 30 minutos. En un matraz separado, se enfrió una solución del aldehído **10b** (1,91 g, 10,0 mmol, véase el Esquema 5) en THF (20 ml) hasta 0°C . Se añadió LHMDS (1 M en THF, 11 ml). Tras 15 minutos, se añadió éterato de trifluoruro de boro (2,8 ml, 22 mmol) y se agitó la mezcla durante otros 5 minutos. Entonces, se añadió esta solución a la solución de metilsulfona- d_6 / $n\text{-BuLi}$, con enfriamiento en un baño de acetona/hielo seco a por debajo de -70°C con una jeringa. Se observó una reacción exotérmica. Se dejó calentar esta mezcla hasta la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Tras el enfriamiento en un baño de agua con hielo, se añadió K_2CO_3 (8 g) seguido de agua (50 ml). Se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 x 20 ml). Se secó la solución orgánica combinada (Na_2SO_4) y se concentró, dando un aceite pegajoso. Se añadieron MTBE (30 ml) y HCl acuoso (4 N, 30 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h, dando una solución bifásica transparente. Se separaron las fases y se extrajo la fase orgánica con HCl acuoso (4 N, 25 ml). A las fases acuosas combinadas, se añadió NaOH acuoso (24 %) hasta elevar el pH por encima de 12. Se extrajo la mezcla con EtOAc (3 x 50 ml). Se secó la solución orgánica combinada (Na_2SO_4) y se concentró, dando un sólido de color amarillo. Se suspendió el sólido en MTBE (20 ml) y se agitó durante una hora. La filtración al vacío dio 1,2 g (37 %) de **11e** en forma de un sólido de color amarillo claro. La RMN de ^1H y la EMCL mostraron cierta pérdida de pureza isotópica α con respecto a la sulfona. Este intercambio de D a H probablemente ocurrió durante la extracción ácido/base. Se prefiere el uso de disolventes deuterados durante el tratamiento.

Se disolvió el material menos isotópicamente puro en MeOD (D al 99 % atómico, Cambridge Isotopes; 30 ml), y se añadió K_2CO_3 (0,5 g). Se calentó esta mezcla a 70°C durante 6 horas y después se concentró a sequedad. Se añadió MeOD recién preparado (30 ml) y se calentó la mezcla hasta 70°C durante una noche. Se diluyó la solución enfriada con EtOAc (100 ml) y se filtró la mezcla. Se concentró el filtrado y se volvió a disolver en EtOAc (100 ml). Se lavó la solución con D_2O (D al 99,9 % atómico, Cambridge Isótopos; 20 ml). Se secó la fase orgánica (Na_2SO_4) y se concentró, dando aproximadamente 1 g de **11e** con el restablecimiento de una alta pureza isotópica.

Etapla 2. Sal de N-acetil-L-leucina de (S)-1-(3-(Etoxi- d_5)-4-(metoxi- d_3)-fenil)-2-((metil- d_3)-sulfonil)-2,2- d_2 -etanamina ((S)-**11e**). Se mezcló **11e** (630 mg, 2,2 mmol) con N-acetil-L-leucina (0,23 g, 1,32 mmol) en MeOD (D al 99,9 % atómico, Cambridge Isotopes; 6 ml). Se calentó esta mezcla a 70°C durante 3 h, y luego se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se recogió el sólido mediante filtración al vacío y se suspendió en MeOH (6 ml). Se

agitó la mezcla a 70 °C durante 2 h, y luego a temperatura ambiente durante una noche. Se recogió el sólido y se repitió la trituración en MeOH. Se obtuvo una porción de 300 mg (29 %) de sal de *N*-acetil-L-leucina (**S**)-**11e** con un ee >99 %.

- Etapa 3. *(S)*-*N*-(2-(1-(3-(Etoxi-*d*₅)-4-(metoxi-*d*₃)-fenil)-2-((metil-*d*₃)-sulfonil)-2,2-*d*₂-etil)-1,3-dioxoisindolin-4-il)acetamida (**116a**). Se mezcló sal de *N*-acetil-L-leucina (**S**)-**11e** (280 mg, 0,62 mmol) con **12a** conocido (145 mg, 0,7 mmol) en ácido acético-*d* (D al 99 % atómico, Aldrich; 5 ml) y se calentó a reflujo durante 24 h hasta casi completar la reacción. Se concentró la mezcla y se disolvió el aceite incoloro en EtOAc (100 ml). Se lavó la solución con NaHCO₃ (20 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna en un sistema Analogix, eluyendo con MeOH al 0-3 %/CH₂Cl₂, proporcionando 245 mg (84 %) de **116a**. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,57 (s, 1H), 2,26 (s, 3H), 5,86 (s, 1H), 6,84 (d, *J* = 6,8, 1H), 7,10 (d, *J* = 6,8, 2H), 7,49 (d, *J* = 6,4, 1H), 7,65 (t, *J* = 7,9, 1H), 8,76 (d, *J* = 8,5, 1H), 9,46 (s, 1H). RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 24,97; 48,43; 111,45; 112,40; 115,14; 118,25; 120,28; 125,00; 129,22; 131,07; 136,14; 137,66; 148,70; 149,79; 167,52; 169,17; 169,54. HPLC (procedimiento: columna Atlantis T3 2.1 de Waters de 50 mm y 3 µm-procedimiento en gradiente de ACN al 5-95 % + ácido fórmico al 0,1 % en 14 min, manteniendo 4 min con ACN al 95 % + ácido fórmico al 0,1 %; longitud de onda: 305 nm): tiempo de retención: 5,97 min; pureza del 99,7 %. EM (M+H): 474,3. Análisis elemental (C₂₂H₁₁D₁₃ N₂O₇S): Calculado: C = 55,80, H = 5,11, N = 5,92; encontrado: C = 52,73, H = 4,73, N = 5,43.

Ejemplo. Evaluación de la actividad metabólica

- Ensayo microsomal:** los microsomas de hígado humano (20 mg/ml) se obtienen en Xenotech, LLC (Lenexa, KS). La β-nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH), en su forma reducida, el cloruro de magnesio (MgCl₂) y el dimetilsulfóxido (DMSO) se adquirieron en Sigma-Aldrich.

- Determinación de la estabilidad metabólica:** se preparan soluciones madre 7,5 mM de los compuestos de ensayo en DMSO. Se diluyen las soluciones madre 7,5 mM hasta 12,5-50 µM en acetonitrilo (ACN). Se diluyen 20 mg/ml de microsomas de hígado humano hasta 0,625 mg/ml en tampón de fosfato de potasio 0,1 M, pH 7,4, que contiene MgCl₂ 3 mM. Se añaden los microsomas diluidos a los pocillos de una placa de polipropileno de 96 pocillos profundos por triplicado. Se añade una alícuota de 1 µl del compuesto de ensayo 12,5-50 µM a los microsomas y se precalienta la mezcla durante 10 minutos. Se inician las reacciones mediante la adición de solución de NADPH precalentada. El volumen de reacción final es de 0,5 ml y contiene 0,5 mg/ml de microsomas de hígado humano, compuesto de ensayo 0,25-1,0 µM y NADPH 2 mM en tampón de fosfato de potasio 0,1 M, pH 7,4, y MgCl₂ 3 mM. Se incuban las mezclas de reacción a 37 °C, y se retiran alícuotas de 50 µl a los 0, 5, 10, 20 y 30 minutos, y se añaden a placas de 96 pocillos poco profundos que contienen 50 µl de ACN enfriado con hielo con patrón interno para detener las reacciones. Se almacenan las placas a 4 °C durante 20 minutos, tras lo que se añaden 100 µl de agua a los pocillos de la placa antes de la centrifugación para sedimentar las proteínas precipitadas. Se transfieren los sobrenadantes a otra placa de 96 pocillos y se analiza la cantidad de precursor que queda mediante EMCL/EM usando un espectrómetro de masas API4000 de Applied Bio-systems. Se sigue el mismo procedimiento para el apremilast y el control positivo, 7-etoxicumarina (1 µM). El ensayo se realiza por triplicado.

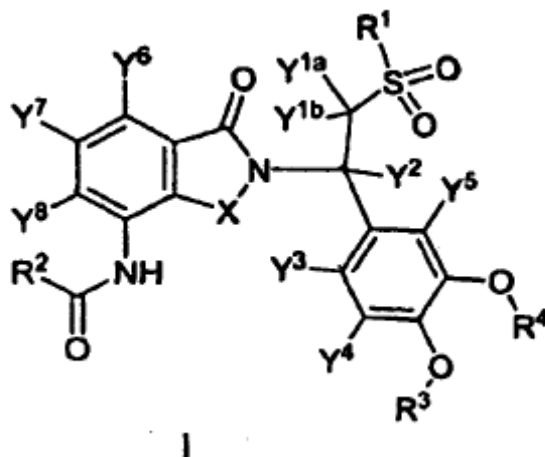
- Análisis de datos:** se calculan los *t*_{1/2} *in vitro* de los compuestos de ensayo a partir de las pendientes de la regresión lineal del % de precursor restante (ln) frente a relación con el tiempo de incubación.
 $t_{1/2} \text{ in vitro} = 0,693/k;$
 $k = -[\text{pendiente de la regresión lineal del \% de precursor restante (ln) frente al tiempo de incubación}]$

El análisis de datos se realizó usando el programa Microsoft Excel.

- Sin necesidad de una mayor descripción, se cree que cualquier experto en la materia puede, usando la descripción precedente y los ejemplos ilustrativos, realizar y utilizar los compuestos de la presente invención, así como poner en práctica los procedimientos reivindicados. Se ha de entender que la descripción y los ejemplos anteriores simplemente presentan una descripción detallada de ciertas realizaciones preferidas.

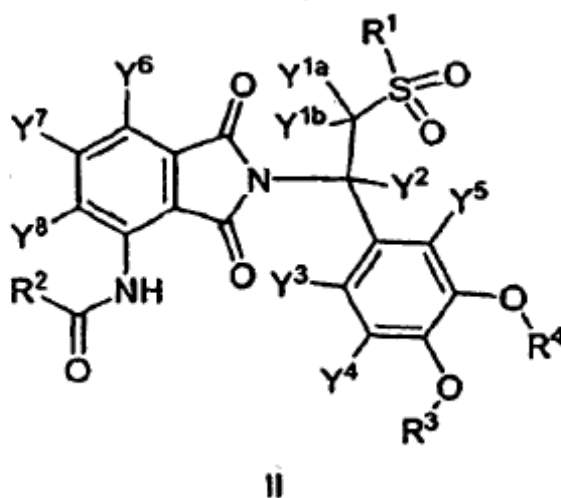
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

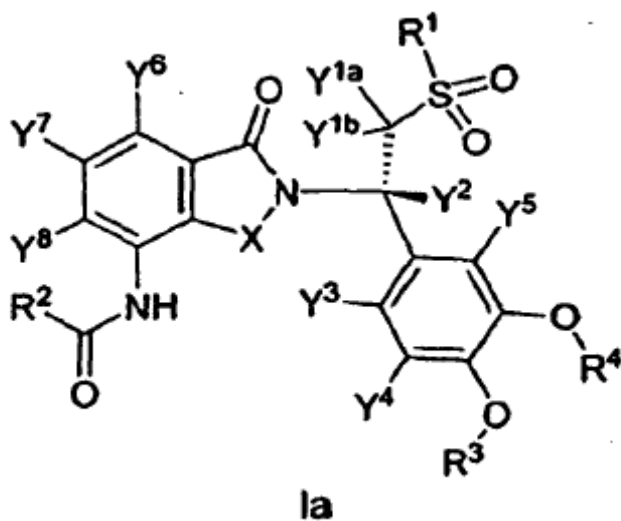
- 5 R^1 es seleccionado de entre CH_3 , CH_2D , CHD_2 y CD_3 ;
 R^2 es seleccionado del grupo que consiste en metilo, isopropilo, ciclopentilo, ciclopropilo, 2-furanilo, trifluorometilo, metoximetilo, aminometilo, dimetilaminometilo, dimetilamino-1-etilo, 1-dimetilamino-etilo y 2-dimetilamino-etilo, estando R^2 opcionalmente sustituido con deuterio;
 R^3 es CD_3 ;
 R^4 es un grupo etilo sustituido con de cero a cinco átomos de deuterio, o es un grupo ciclopentilo sustituido con de cero a nueve átomos de deuterio;
 X se selecciona de entre CH_2 , CHD , CD_2 y $C=O$;
 cada uno de Y^{1a} , Y^{1b} , Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 , Y^7 e Y^8 es seleccionado, de manera independiente, de entre H y D; y
 Y^6 es seleccionado de entre Cl, H y D.
- 10 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^2 es CH_3 o CD_3 ; Y^6 , Y^7 e Y^8 son iguales; Y^{1a} e Y^{1b} son iguales; y Y^3 , Y^4 y Y^5 son iguales.
- 15 3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula II:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

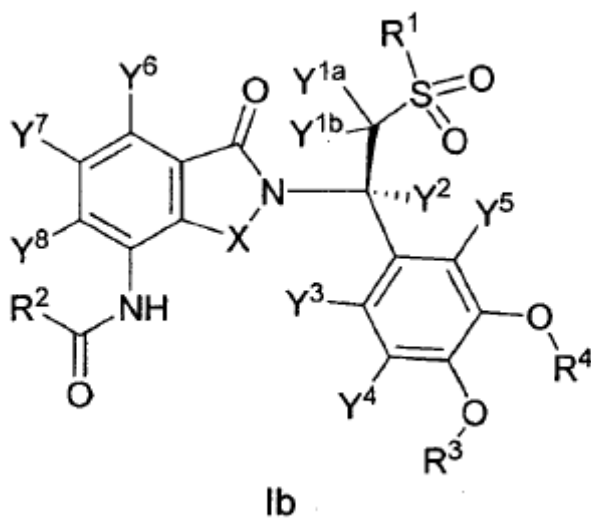
- 20 R^1 es seleccionado de entre CH_3 y CD_3 ;
 R^4 es seleccionado de entre CH_2CH_3 , CD_2CD_3 , CD_2CH_3 y CH_2CD_3 ; y
 cada Y es seleccionado, de manera independiente, de entre H y D.

4. El compuesto de la reivindicación 2, en el que el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula Ia que tiene predominantemente la configuración (S) en el carbono unido a Y²:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de la reivindicación 2, en el que el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula Ib que tiene predominantemente la configuración (R) en el carbono unido a Y²:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R² es CH₃ o CD₃.

7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Y⁶, Y⁷ y Y⁸ son iguales.

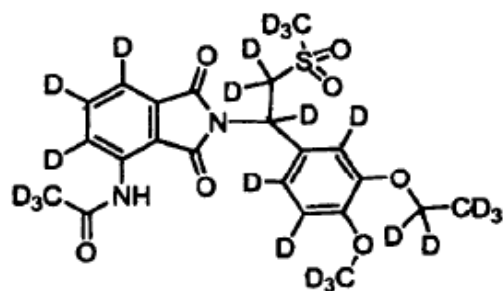
8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Y^{1a} y Y^{1b} son iguales.

9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Y³, Y⁴ y Y⁵ son iguales.

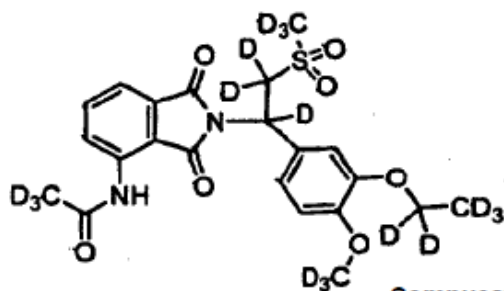
10. El compuesto de la reivindicación 1 o reivindicación 2 o una cualquiera de las reivindicaciones 4-9, en el que R¹ es CH₃ o CD₃.

11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R⁴ es CD₂CD₃.

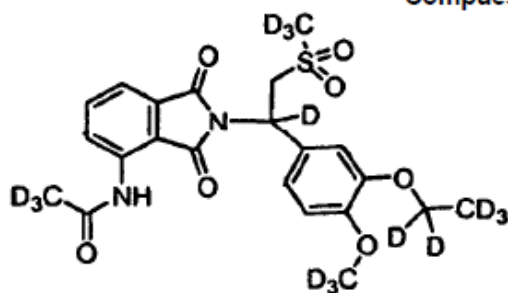
12. El compuesto de la reivindicación 1, que es seleccionado del grupo que consiste en:



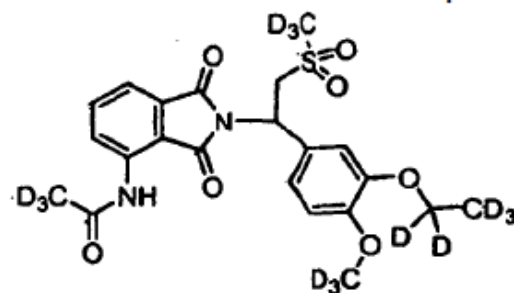
Compuesto 100,



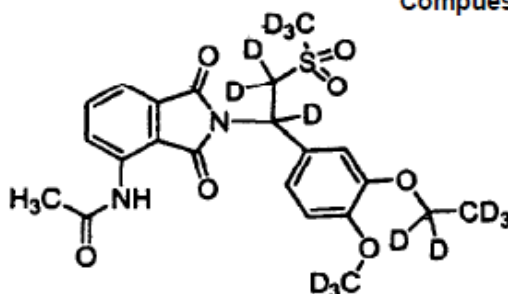
Compuesto 101,



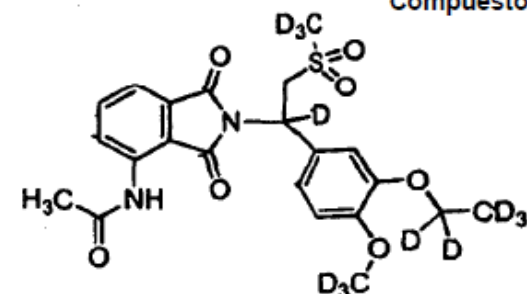
Compuesto 102,



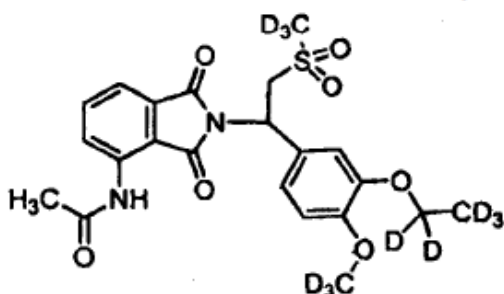
Compuesto 103,



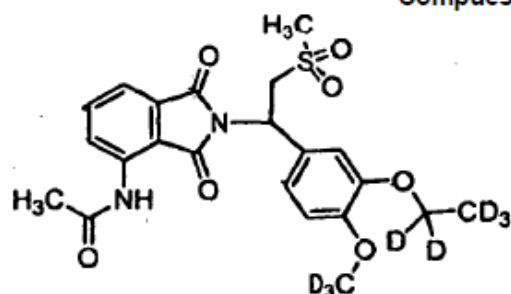
Compuesto 104,



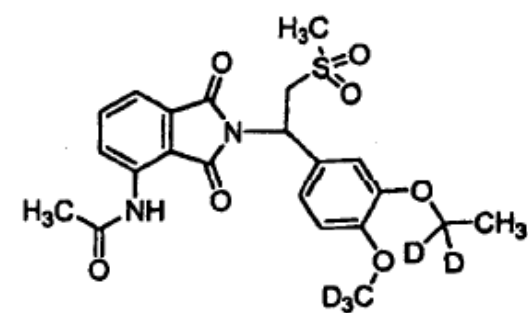
Compuesto 105,



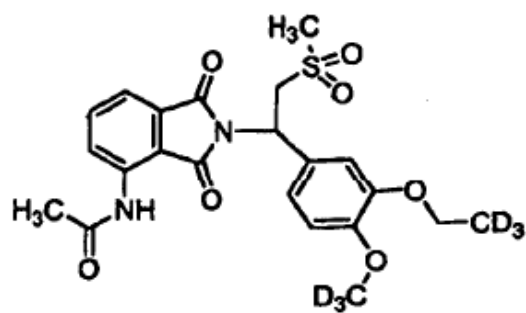
Compuesto 106,



Compuesto 107,



Compuesto 108



y

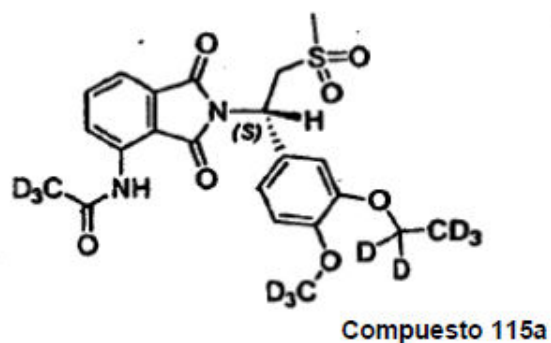
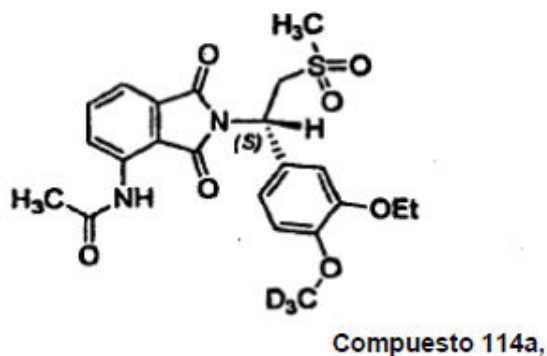
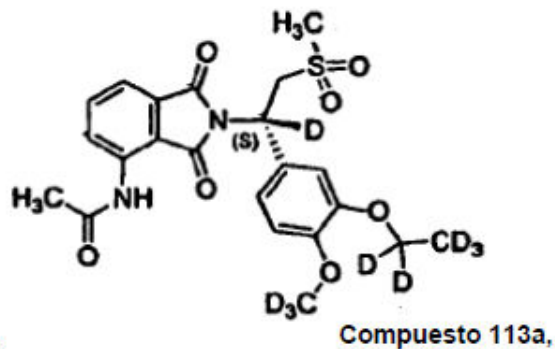
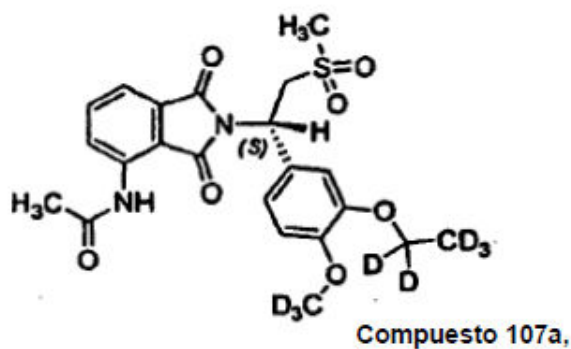
Compuesto 109,

o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

13. Un compuesto de la reivindicación 12, que tiene predominantemente la configuración (*S*).

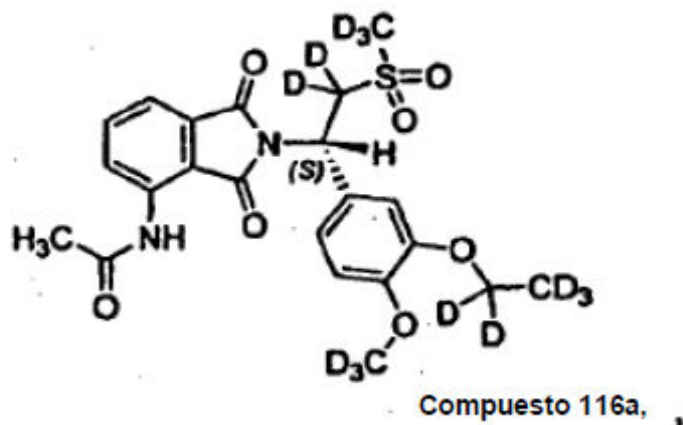
14. Un compuesto de la reivindicación 12, que tiene predominantemente la configuración (*R*).

15. Un compuesto de la reivindicación 1, que es seleccionado del grupo que consiste en:



5

y



o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

16. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que cualquier átomo no designado como deuterio está presente en su abundancia isotópica natural.

10

17. Una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, y un vehículo aceptable.
18. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, y un vehículo aceptable, en el que la composición es adecuada para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en choque séptico, sepsis, choque endotóxico, choque hemodinámico y síndrome de sepsis, lesión por reperfusión postisquémica, malaria, infección micobacteriana, meningitis, psoriasis, sarcoidosis, artritis psoriásica, enfermedad de Behçet, prurigo nodular; lupus, uveítis, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad fibrótica, caquexia, rechazo de injertos, cáncer, enfermedad autoinmune, infecciones oportunistas en el SIDA, artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, otras afecciones artríticas, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, ENL en la lepra, daño por radiación, lesión alveolar hiperóxica, angiogénesis no deseada, enfermedad inflamatoria, artritis, enfermedad inflamatoria del intestino, úlceras aftosas, asma, síndrome de dificultad respiratoria del adulto y SIDA.
19. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la inhibición de PDE4 en un sujeto en necesidad de ello.
20. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la reducción de los niveles de TNF- α en un sujeto en necesidad de ello.
21. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en choque séptico, sepsis, choque endotóxico, choque hemodinámico y síndrome de sepsis, lesión por reperfusión postisquémica, malaria, infección micobacteriana, meningitis, psoriasis, sarcoidosis, artritis psoriásica, enfermedad de Behçet, prurigo nodular; lupus, uveítis, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad fibrótica, caquexia, rechazo de injertos, cáncer, enfermedad autoinmune, infecciones oportunistas en el SIDA, artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, otras afecciones artríticas, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, ENL en la lepra, daño por radiación, lesión alveolar hiperóxica, angiogénesis no deseada, enfermedad inflamatoria, artritis, enfermedad inflamatoria del intestino, úlceras aftosas, asma, síndrome de dificultad respiratoria del adulto y SIDA.
22. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 21, en el que la afección es psoriasis o sarcoidosis.
23. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 22, en el que la psoriasis es psoriasis de tipo placa o psoriasis refractaria.
24. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 22, en el que la sarcoidosis es sarcoidosis cutánea.
25. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 21, en el que el lupus es lupus cutáneo.