QF

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

Division de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 **EXPEDIENTE No** 04-120497

54 **TITULO** "Derivados de N(C3 OXO-2 3-dihidro-1H-Isoindol-1 il) acetil) guanidina en calidad de inhibidores de NHE-1 para el tratamiento del infarto y la angina de pecho

51 **CLASIFICACION INTERNACIONAL** A61K 31/40-J

71 **SOLICITANTE** Aventis Pharma Deutschland GMBH

DOMICILIO Frankfurt, Alemania

74 **APODERADO** Gustavo Hollmann Restrepo

22 **BOGOTA D C** 30 de noviembre de 2004

SS

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04120497 00202000 Folios: 231
Fecha (AMD): 2004-11-30 15:31:31
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FOBE NACI 411 PRESENTA
Anexadores: PAPA BIVIESTRA DE NUEVAS PRESENTADAS

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

① **SOLICITUD DE:**

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capitulo I. ☒ Capitulo II.

② **SOLICITANTE (71)**	Nombre: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH Dirección: Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt, Alemania Nacionalidad o Domicilio: Frankfurt, Alemania Lugar de Constitución: Alemania Teléfono: Fax: E-mail:	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
③ **REPRESENTANTE O APODERADO**	Nombre: GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO Dirección Cra. 11ª No. 94-76 – Of. 308 Teléfono: 6161948 Fax: 6163976 E-mail:	**IDENTIFICACION** C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☒ Cual _____ Número 2.878.023 TP 5903
④ **INVENTOR (ES) (72)**	Nombre: KLEEMANN Heinz-Werner Dirección Mainstrasse 29, Nacionalidad o Domicilio: 65474 Bischofsheim, Alemania	

⑤ **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP03/05279 Fecha Mayo 20 de 2003

Publicación Internacional No. WO 03/101450 A1 Fecha Diciembre 11 de 2003

⑥ **Título (54)** DERIVADOS DE N-((3-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-1-IL)ACETIL) GUANIDINA EN CALIDAD DE INHIBIDORES DE NHE-1 PARA EL TRATAMIENTO DEL INFARTO Y LA ANGINA DE PECHO.

⑦ **Clasificación Internacional (51)** A 61K 31/4035

PRIORIDAD:	(33) Pais de Origen	(32) Fecha	(31) Numero de Solicitud
SI ☒ NO ☐	Francia	Junio 3, 2002	0206783

⑨ **Comprobante de pago No.** 04 - 91.211 **Fecha** Noviembre 24.2004

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario , ver reverso de esta página.

(10) **ANEXOS**

- [X] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- [X] Documento que acredita existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [X] Poderes, si fuere el caso.
- [ ] Documento de cesion del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones
- [X] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reinvidicaciones, dibujos)
- [X] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reinvidicaciones, dibujos)
- [X] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [X] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- [ ] De ser el caso, certificado de deposito del material biologico
- [ ] Arte final 12x12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invencion de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [X] Otros Reporte de Búsqueda Internacional.

(11) **FIGURA CARACTERISTICA**

(12) **Solicito la concesion de la patente,**

NOMBRE: GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

FIRMA:

C.C. 2.878.023 Bogotá T.P. 5903

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario , ver reverso de esta página.

Continuación nombre, dirección y domicilio de inventores:

Nombre	Dirección	Domicilio
HOFMEISTER Armin	Pfaugasse 16,	55276 Oppenheim, Alemania
CARRY Jean-Christophe	41, rue du Dauphine,	F-94100 Saint Maur des Fosses, Francia
MIGNANI Serge	14, avenue de Robinson,	F-92290 Chatenay-Malabry, Francia
BIGOT Antony	Centre de recherche de Paris, Site de Vitry-Alfortville,	13, quai Jules Guesde, F-94400 Vitry-sur-Seine, Francia
RONAN Baptiste	15, allée des Noisetiers,	F-92140 Clmart, Francia

Otros anexos que se acompañan a la solicitud.

Copia formulario PCT/RO/101 correspondiente a la presentación de la solicitud internacional.

Copia formulario PCT/IB/304 correspondiente a la notificación relativa al envío o transmisión del documento de prioridad.

Solicitud de rectificación de errores y hojas corregidas con su traducción al español.

4

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04120497 00000000 Folios: 231
Fecha (AMD): 2004-11-30 15:31:31
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 91,211
FECHA : NOVIEMBRE 24 DE 2004

C O N S I G N A C I O N

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
GUSTAVO HOLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	29812348	24/11/2004	6,661,000.00

C O N C E P T O

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
		TOTAL : $	422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

Ref. 8 6 8 25

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

G. H LLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA.

PARA PATENTES, MARCAS Y LICENCIAS FARMACEUTICAS

FOR PATENTS, TRADE MARKS AND PHARMACEUTICAL LICENSES

The undersigned

Dr. Markus Jacobi
Dr. Hans-Jürgen Fischer

acting on behalf of and representing

Company's Name: Aventis Pharma Deutschland GmbH

domiciled in

Company's Domicile: D-65926 Frankfurt am Main Germany

hereby appoint/s

Leave blank: G. Hollmann Restrepo

domiciled in Bogotá, Republic of Colombia.

as our true and legal attorneys with the necessary powers; 1) to apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining letter patents, industrial designs and models, trademark registrations, registration of commercial names as well as their assignments, extensions, renewals and changes of name; 2) to prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3) intervene as plaintiffs or defendants, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public offices or authority in any judicial, administrative or police action, such as: actions dealing with comercial names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and exploitations of licenses; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages; claims or remarks on patent applications, industrial designs and models; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measures or appeals related to industrial property matters.

To this effect, I (we) hereby authorise him (them) to file applications, make descriptions, amedments, protests, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the above mentioned purposes and take all measures he (they) may deem convenient to protect my (our) interests, with all' other' necessary 'legal' facuulties, 'and I (we) hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to my (our) benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on my (our) behalf any actions, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, substituting and revoking substitutions, taking notifications and appointing judicial or extrajudicial attorneys.

Signed in Frankfurt am Main

On this 11th day of February 2000

Yo(nosotros)

Dr. Markus Jacobi y
Dr. Hans-Jürgen Fischer

obrando a nombre y representación de

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GmbH

con domicilio en

Frankfurt am Main, Alemania

nombre(amos) a

GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

domiciliado(s) en Bogotá, República de Colombia, en la Cra. 11A No. 94-76 - Of. 308.

apoderados verdaderos y legales con poder especial amplio y suficiente: 1) Para recabar de las oficinas y autoridades colombianas, administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, de dibujos y modelos industriales, registro de marcas, depósito de nombres comerciales y enseñas, así como sus traspasos, prórrogas, renovaciones y cambios de nombre; 2) elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clases; 3) intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas del nombre comercial, oposición al registro de marcas; acciones de caducidad y nulidad; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos u observaciones a solicitudes de patentes, modelos y dibujos industriales; en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad industrial.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto incluyendo tomar todas las medidas que crayeran conducentes a la defensa de mis (nuestros) intereses, con todas las facultades necesarias, y por este documento desde ahora doy (damos) válido y bueno todo cuanto los apoderados hagan en mi (nuestro beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi(nuestro) nombre lo actuado, así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en Frankfurt am Main

el 11 de Febrero de 2000

(Dr. Markus Jacobi) Signature(s) Firma(s)
- Prokurist -

(Dr. Hans-Jürgen Fischer)
- Authorized Signatory -

CONSULAR CERTIFICATION

COMPANIES

The undersigned Consul certifies: that the preceding signature(s) reading

Dr. Markus Jacobi
Dr. Hans-Jürgen Fischer

is (are) authentic; that the signer(s) at present fills (fill) the position of

Prokurist
Authorized Signatory

Corporation / Company's of Aventis Pharma Deutschland GmbH

that he (they) is (are) empowered to grant this power; and that said company exists and is organized in

D-65926 Frankfurt am Main
Fed. Rep. of Germany.

in accordance with the laws of

Fed. Rep. of Germany

All the foregoing facts are known to the Consul due to his having examined the respective documents to which he, the Consul, attests.

Signed in

Frankfurt am Main

On this day of

CERTIFICACION CONSULAR

SOCIEDADES

El infrascrito Cónsul certifica: que la(s) firma(s) que antecede(n) y dice(n)

es(son) auténtica(s); que el(los) signatario(s) desempeña(n) actualmente el(los) cargo(s) de

de

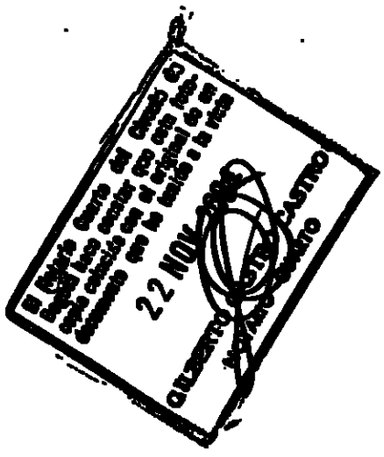
que tiene(n) facultad para otorgar este poder; y que dicha compañía existe y está organizada en

conforme a las leyes de

Todos los hechos anteriores le constan, por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Firmado en

El de de 19



N . 10 of the Urkundenrolle 2000

It is officially certified hereby that

Die umstehenden heute vor mir anerkannten Unterschriften der

1. Dr. Markus Jacobi, D-60385 Frankfurt am Main
2. Dr. Hans-Jürgen Fischer, D-64297 Darmstadt

- personally known to me - have signed this document.

- persönlich bekannt - werden hiermit beglaubigt.

At the same time it is confirmed, that the person mentioned sub 1. according to the Commercial Register which has been inspected by this Notary Public today as Prokurist is entitled to jointly with an other authorized person sign for and represent in legally binding manner the

Gleichzeitig wird bestätigt, daß die zu 1. genannte Person laut Eintragung im Handelsregister, das vom Notar heute eingesehen wurde, als Prokurist mit einem anderen Zeichnungsberechtigten zeichnungs- und vertretungsberechtigt ist für die

Aventis Pharma Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main

and the person mentioned sub 2. is authorized according to the Authorization of June 2, 1997 to act as proxy and to represent said company in legally binding manner together with an other authorized person of this company.

und der zu 2. Genannte aufgrund der vorliegenden Handlungsvollmacht vom 2. Juni 1997 handlungsbevollmächtigt und zugleich mit einem anderen Zeichnungsberechtigten der Firma zur Vertretung dieser Firma berechtigt ist.

Frankfurt am Main, den 11. Februar 2000

Notary Public
N o t a r

DR. MAS CHRISTOPH BER FRANKFURT AM MAIN

Kostenberechnung
Geschäftswert: DM 10.000,--

Gebühr §§ 141,32, 45 KostO	DM 20,--
Gebühr § 150 I KostO	DM 20,--
16% Mehrwertsteuer	DM 6,40
	DM 46,40

N o t a r

GILBERTO CASTRO CASTRO NOTARIO CUARTO

Die Echtheit vorstehender Unterschrift des Notars Dr. Hans Christoph Beil und die Echtheit des beigedruckten Dienststempels wird hiermit bestätigt.
Zugleich wird bescheinigt, daß der Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung befugt war.

Frankfurt am Main, den 17. 2. 00

DER PRÄSIDENT DES LANDGERICHTS
In Vertretung

DER PRÄSIDENT DES LANDGERICHTS FRANKFURT AM MAIN

Schlitz

22 MAR 2000
GILBERTO CASTRO CASTRO

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
Förstenberger Str. 223, 60323 Frankfurt am Main, R.F.A.
Teléfono: 49-69-5963050 * Fax: 49-69-5962080

7

0139

LA SUSCRITA VICE-CONSUL DE COLOMBIA
EN FRANKFURT AM MAIN

C E R T I F I C A

Que el señor Schlitz ejercía las funciones de Representante del Presidente del Tribunal Regional en Frankfurt am Main en la fecha indicada y su firma corresponde a la registrada en esta Oficina Consular.

Que la empresa Aventis Pharma Deutschland GmbH con sede en Frankfurt am Main, es una sociedad constituida de acuerdo con las leyes de la República Federal de Alemania y cumple su objeto conforme a las mismas.

Que los señores Dr. Markus Jacobi y Dr. Hans-Jürgen Fischer, quienes en su calidad de apoderados, y cuyas firmas fueron autenticadas ante el señor Notario Dr. Hans Christoph Beil, son sus representantes legales en este país.

Frankfurt am Main, Marzo 10, 2000

Marcela Rodriguez O.
MARCELA RODRIGUEZ
VICE-CONSUL DE COLOMBIA

CONSULADO DE COLOMBIA
FRANKFURT

22 MAR 2004
GILBERTO CASTRO CASTRO
NOTARIO CUARTO

Derechos cancelados:
Impuesto de Timbre: US$ 7.00
Fondo Rotatorio: US$ 100.00

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

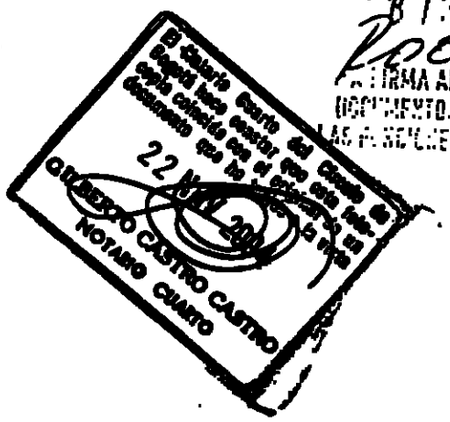
37357

LA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESTINADA A LAS FACULTADES INDICADAS

RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2008 MAR 21 A 20

JEFE DE LEGALIZACIONES



Traducción oficial del alemán de la autenticación y legalización de firmas del poder que AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH domiciliada en Frankfurt am Main, República Federal de Alemania, otorga a Gustavo Hollmann Restrepo.

Registro Notarial No. 10 para el año 2000

Se autentican oficialmente las firmas que aparecen anteriormente, reconocidas en presencia mía como propias por:

1. Dr. Markus Jakobi, D-60385 Frankfurt am Main,
2. Dr. Hans-Jürgen Fischer, D-64297 Darmstadt,

a quienes yo, el suscrito Notario, conozco personalmente.

Al mismo tiempo se confirma que, de conformidad con el correspondiente Registro Comercial revisado el dia de hoy por el Notario, la persona señalada en 1. está autorizada en su calidad de Apoderado para representar conjuntamente con otro Apoderado a la compañía Aventis Pharma Deutschland GmbH domiciliada en D-65926 Frankfurt am Main,

y que, de conformidad con el poder fechado el 2 de Junio de 1997 que me ha sido presentado, la persona señalada en 2. está autorizada para representar conjuntamente con otro Apoderado a la mencionada compañía

Frankfurt am Main, 11 de Febrero del 2000

DR. HANS CHRISTOPH BEIL, NOTARIO EN FRANKFURT AM MAIN

(Firma y Sello Oficial)

----------(continúa en la 2ª página)----------

9

Nota de gastos:

Valor del negocio = DM 10.000,--	
Impuesto Artículos 141, 32, 45 Disp. Impuestos	DM 20,--
Impuesto Artículo 150 I Disposición Impuestos	DM 20,--
16% Impuesto sobre el Valor Agregado	DM 6,40
Total	DM 46,40

DR. HANS CHRISTOPH BEIL, NOTARIO (firma)

Se confirma mediante este documento la autenticidad de la firma que aparece anteriormente, la cual pertenece al Notario Dr. Hans Christoph Beil en Frankfurt am Main, y también la autenticidad del sello oficial que aparece al lado de dicha firma.

Al mismo tiempo se certifica que la persona mencionada se encontraba legalmente autorizada para la ejecución de ese acto oficial.

Frankfurt am Main, 17.2.2000

Schlitz, Representante del Presidente Tribunal Regional (Firma y Sello Oficial)

El documento traducido del alemán fue legalizado bajo el No. 137357 el día 21 de marzo del 2000 en la Oficina de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores.

ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Res. 9433 Minjusticia

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

120038

ESTA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESCRITO EN LAS CASILLAS INDICADAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2006 MAR 23

JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C.

El Suscrito Oficial del Circulo de Legalizaciones hace constar que esta fotocopia es original de un documento que se tuvo a la vista

22 MAR

GUILLERMO CASTRO CASTRO
NOTARIO CUARTO

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
11 December 2003 (11.12.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/101450 A1

(51) International Patent Classification[7]: A61K 31/4035, 31/155, C07D 209/46, C07C 279/20, 277/08

(21) International Application Number: PCT/EP03/05279

(22) International Filing Date: 20 May 2003 (20.05.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0206783 3 June 2002 (03.06.2002) FR

(71) Applicant: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE]; Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt (DE).

(72) Inventors: KLEEMANN, Heinz-Werner; Mainstrasse 29, 65474 Bischofsheim (DE). HOFMEISTER, Armin; Pfaugasse 16, 55276 Oppenheim (DE). CARRY, Jean-Christophe; 41, rue du Dauphine, F-94100 Saint Maur des Fosses (FR). MIGNANI, Serge; 14, avenue de Robinson, F-92290 Chatenay-Malabry (FR). BIGOT, Antony; Centre de recherche de Paris, Site de Vitry-Alfortville, 13, quai Jules Guesde, F-94400 Vitry-sur-Seine (FR). RONAN, Baptiste; 15, allée des Noisetiers, F-92140 Clamart (FR).

(81) Designated States *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

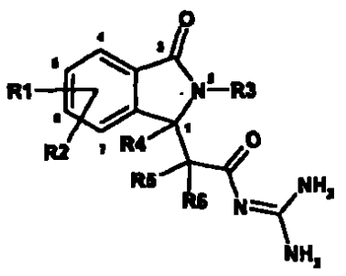
(84) Designated States *(regional)*: ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 03/101450 A1

(54) Title: N-((3-OXO2, 3-DIHYDRO-1H-ISOINDOL-1-YL) ACETYL) GUANIDINE DERIVATIVES AS NHE-1 INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF INFARCTION AND ANGINA PECTORIS

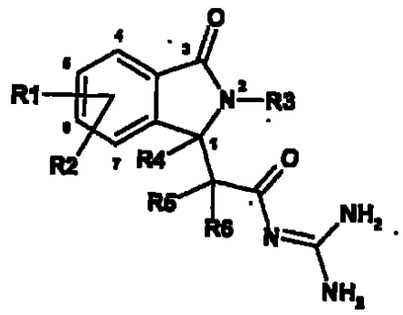


(I)

(57) Abstract: Isoindolone derivatives, preparation process and intermediates of this process, their use as medicaments, and pharmaceutical compositions comprising them. The present invention relates to the novel isoindolone derivatives of the Formula (I), in which R1 to R6 have the meanings stated in the claims. The inventive compounds are suitable as antiarrhythmic medicaments with a cardioprotective component for infarction prophylaxis and infarction treatment and for the treatment of angina pectoris. They also inhibit in a preventive manner the pathophysiological processes associated with the development of ischemia-induced damage, in particular in the triggering of ischemia-induced cardiac arrhythmias and of heart failure.

N-((3-OXO-2,3-DIHYDRO-1H-ISOINDOL-1-YL)ACETYL)GUANIDINE DERIVATIVES AS NHE-1 INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF INFARCTION AND ANGINA PECTORIS

The present invention relates to the novel isoindolone compounds of the formula I.



(I)

The inventive compounds are suitable as antiarrhythmic medicaments with a cardioprotective component for infarction prophylaxis and infarction treatment and for the treatment of angina pectoris. They also inhibit in a preventive manner the pathophysiological processes associated with the development of ischemia-induced damage, in particular in the triggering of ischemia-induced cardiac arrhythmias and of heart failure.

The invention relates to compounds of the formula I, in which

R1 and R2

are, independently of one another, hydrogen, alkyl having 1, 2, 3 or 4 carbon atoms, alkenyl having 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms, alkynyl having 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms, aryl, heteroaryl, F, Cl, Br, I, NO_2, NH_2, alkylamino having 1, 2, 3 or 4 carbon atoms, NRaRb, alkylcarbonylamino having 1, 2, 3 or 4 carbon atoms, OH, alkoxy having 1, 2, 3 or 4 carbon atoms, $S(O)_nR7$, CO_2H, alkoxycarbonyl having 1, 2, 3 or 4 carbon atoms, alkylcarbonyl having 1, 2, 3 or 4 carbon atoms, $CONH_2$, CONRaRb, CN, polyfluoroalkyl having 1, 2, 3 or 4 carbon atoms, polyfluoroalkoxy having 1, 2 or 3 carbon atoms or SO_3H;

R1 and R2 themselves optionally being substituted by a linear or branched alkyl group having 1, 2, 3 or 4 carbon atoms;

n zero, 1 or 2

R3 is hydrogen, aryl, heteroaryl, a group of the Alk-R8 type or cycloalkyl having 3, 4, 5, 6, 7 or 8 carbon atoms,

in which cycloalkyl is optionally substituted by one or more substituents selected from the group F, Cl, Br or I,

Alk is alkyl having of 1, 2, 3, 4 or 5 carbon atoms in a linear or branched chain,

R8 is hydrogen, cycloalkyl having 3, 4, 5, 6, 7 or 8 carbon atoms, polyfluoroalkyl having 1, 2, 3 or 4 carbon atoms, aryl, heteroaryl, OH, alkoxy having 1, 2, 3 or 4 carbon atoms, CO_2H, $CONH_2$, CONRaRb, NH_2, alkylamino having 1, 2, 3 or 4 carbon atoms or NRaRb;

R4, R5 and R6

are, independently of one another, hydrogen or a linear or branched alkyl having 1, 2, 3 or 4 carbon atoms;

R7 is a linear or branched alkyl having 1, 2, 3 or 4 carbon atoms;

Ra and Rb

are, independently of one another, is a linear or branched alkyl having 1, 2, 3 or 4 carbon atoms or alternatively Ra and Rb form, together with the nitrogen atom to which they are attached, a 5- or 6-membered heterocycle optionally containing another hetero atom chosen from O, S or N;

and racemic mixtures, enantiomers and diastereomers thereof and mixtures thereof, tautomers thereof and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Preference is given to compounds of the formula I, in which the meanings are:

R1 and R2

are, independently of one another, hydrogen, alkyl having 1, 2, 3 or 4 carbon atoms, F, Cl, Br, I, NH_2, alkylamino having 1, 2, 3 or 4 carbon atoms, NRaRb, alkylcarbonylamino having 1, 2, 3 or 4 carbon atoms, OH, alkoxy having 1, 2, 3 or 4 carbon atoms, CO_2H, alkoxycarbonyl having 1, 2, 3 or 4 carbon atoms, polyfluoroalkyl having 1, 2, 3 or 4 carbon atoms, polyfluoroalkoxy having 1, 2 or 3 carbon atoms or SO_3H,

R1 and R2 themselves optionally being substituted by a linear or branched alkyl group having 1, 2, 3 or 4 carbon atoms;

R3 is a group of the Alk-R8 type or cycloalkyl having 3, 4, 5, 6, 7 or 8 carbon atoms, in which cycloalkyl is optionally substituted by one or more substituents selected from the group F, Cl or Br,

Alk is an alkyl having 1, 2 ,3, 4 or 5 carbon atoms in a linear or branched chain,

R8 is hydrogen, cycloalkyl having 3, 4, 5, 6, 7 or 8 carbon atoms, polyfluoroalkyl having 1, 2, 3 or 4 carbon atoms, aryl or heteroaryl;

R4, R5 and R6

are, independently of one another, hydrogen or a linear or branched alkyl having 1, 2, 3 or 4 carbon atoms;

Ra and Rb

are, independently of one another, a linear or branched alkyl having 1, 2, 3 or 4 carbon atoms, or Ra and Rb form, together with the nitrogen atom to which they are attached, a 5- or 6-membered heterocycle optionally containing another hetero atom chosen from O, S and N;

and racemic mixtures, enantiomers and diastereomers thereof and mixtures thereof, tautomers thereof and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Particular preference is given to compounds of the formula I, in which the meanings are:

R1 and R2

are, independently of one another, hydrogen, alkyl having 1, 2, 3 or 4 carbon atoms, F, Cl, Br, I, OH, alkoxy having 1, 2, 3 or 4 carbon atoms, polyfluoroalkyl having 1, 2, 3 or 4 carbon atoms or polyfluoroalkoxy having 1, 2 or 3 carbon atoms,

R1 and R2 themselves optionally being substituted by a linear or branched alkyl having 1, 2, 3 or 4 carbon atoms;

R3 is a group of the Alk-R8 type or cycloalkyl having 3, 4, 5, 6, 7 or 8 carbon atoms, in which cycloalkyl is optionally substituted by one or more substituents selected from the group F or Cl,

Alk is an alkyl having 1, 2, 3,4 or 5 carbon atoms in a linear or branched chain,

R8 is hydrogen, cycloalkyl having 3, 4, 5, 6, 7 or 8 carbon atoms or polyfluoroalkyl having 1, 2, 3 or 4 carbon atoms;

R4, R5 and R6

are, independently of one another, hydrogen or a linear or branched alkyl having 1, 2, 3 or 4 carbon atoms;

and racemic mixtures, enantiomers and diastereomers thereof and mixtures thereof, tautomers thereof and pharmaceutically acceptable salts thereof.

In one embodiment compounds of the formula I are defined as above and R3 represents a hydrogen atom, an aryl or heteroaryl group or a chain of the Alk-R8 type, where Alk represents a chain of 1 to 5 carbon atoms in a linear or branched chain and R8 represents a hydrogen atom, a cycloalkyl group (C3-C8), polyfluoroalkyl group (C1-C4), aryl group, heteroaryl group, hydroxyl group, alkoxy group (C1-C4), carboxyl group, carboxamide group, amino group, alkylamino group (C1-C4) or group NRaRb,

In one embodiment compounds of the formula I are defined as above and R4 represents a hydrogen atom. In another embodiment R5 represents a hydrogen atom.

Specific preference is given to compounds of the formula I, characterised in that it is chosen from the group of:
N-[2-(2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-2-methylpropionyl]guanidine,
N-[2-(2-cyclopropylmethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-2-methyl-propionyl]guanidine,
N-[(3-oxo-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[(3-oxo-2-(4,4,4-trifluorobutyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[(3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[(2-isobutyl-7-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[(4-amino-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[(5-amino-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[(6-amino-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,

N-[(7-amino-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[(4-hydroxy-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[(5-hydroxy-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[(6-hydroxy-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[(7-hydroxy-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[(4,7-dichloro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[(4-fluoro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[(5-fluoro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[(6-fluoro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[(4,5-difluoro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[(6,7-difluoro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[(4-carboxy-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[(5-carboxy-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[(6-carboxy-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[(7-carboxy-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[(2-isobutyl-1-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine
and racemic mixtures, enantiomers and diastereomers thereof, and mixtures thereof, tautomers thereof and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Another preference is given to compounds of the formula I, characterised in that it is chosen from the group of:
N-[(2-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[(2-ethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[(3-oxo-2-propyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[2-(3-oxo-2-propyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)propionyl]guanidine,
N-[(2-isopropyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[2-(2-butyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)propionyl]guanidine,
N-[(2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[2-(2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)propionyl]guanidine,
N-[(2-cyclopropylmethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[(2-benzyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[(3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,

N-[(2-isobutyl-4-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[(2-isobutyl-5-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[(2-isobutyl-6-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[(5-tert-butyl-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[(6-tert-butyl-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[(2-isobutyl-5-isopropoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[(5-chloro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[(6-chloro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[(5-chloro-2-cyclopropylmethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[(6-chloro-2-cyclopropylmethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[(5-chloro-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[(6-chloro-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[(5-chloro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]-guanidine,
N-[(6-chloro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]-guanidine,
N-[(5-chloro-3-oxo-2-(4,4,4-trifluorobutyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[(6-chloro-3-oxo-2-(4,4,4-trifluorobutyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[(5,6-dichloro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[(7-fluoro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[(4,7-difluoro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[(5-bromo-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[(6-bromo-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[(2-isobutyl-3-oxo-5-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[(2-isobutyl-3-oxo-6-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[(2-cyclopropylmethyl-3-oxo-5-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]-guanidine,
N-[(2-cyclopropylmethyl-3-oxo-6-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]-guanidine,
N-[(3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-6-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]-guanidine,

N-[(3-Oxo-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-5-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetyl]-guanidine,
N-[(3-oxo-5-trifluoromethyl-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]-guanidine,
N-[(3-oxo-6-trifluoromethyl-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]-guanidine,
N-[(3-oxo-2-(4,4,4-trifluorobutyl)-5-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]-guanidine,
N-[(3-oxo-2-(4,4,4-trifluorobutyl)-6-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]-guanidine,
[1-(2-guanidino-1-methyl-2-oxoethyl)-3-oxo-1,3-dihydroisoindol-2-yl]acetic acid,
N-{2-[3-oxo-2-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]propionyl}guanidine,
N-[2-(2-hydroxyethyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)propionyl]guanidine,
N-{2-[6-Methanesulfonyl-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidine,
N-[2-(2-Cyclopropylmethyl-6-methanesulfonyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetyl]-guanidinium,
N-{2-[5,6-Difluoro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoro-propyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]- acetyl}-guanidine,
N-{2-[5,6-Dichloro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoro-propyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]- acetyl}-guanidine,
N-[2-(5,6-Dichloro-2-cyclopropylmethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetyl]-guanidine,
N-[2-(5,6-Dichloro-2-cyclopropyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetyl]- guanidine,
N-{2-[5,6-Dichloro-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]- acetyl}-guanidine,
N-{2-[5,6-Difluoro-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]- acetyl}-guanidine

and racemic mixtures, enantiomers and diastereomers thereof, tautomers thereof and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Another preference is given to compounds of the formula I, characterised in that it is chosen from the group of:

(R)- N-{2-[6-Methanesulfonyl-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidine,

(S)- N-{2-[6-Methanesulfonyl-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidine,

(R)- N-[2-(2-Cyclopropylmethyl-3-oxo-6-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetyl]-guanidine,

(S)- N-[2-(2-Cyclopropylmethyl-3-oxo-6-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetyl]-guanidine,

(R)- N-{2-[5,6-Difluoro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoro-propyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidine,

(S)- N-{2-[5,6-Difluoro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoro-propyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidine,

(R)- N-{2-[5,6-Dichloro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoro-propyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidine,

(S)- N-{2-[5,6-Dichloro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoro-propyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidine,

(R)- N-[2-(5,6-Dichloro-2-cyclopropylmethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetyl]-guanidine,

(S)- N-[2-(5,6-Dichloro-2-cyclopropylmethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetyl]-guanidine,

(R)- N-[2-(5,6-Dichloro-2-cyclopropyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetyl]-guanidine,

(S)- N-[2-(5,6-Dichloro-2-cyclopropyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetyl]-guanidine,

(R)- N-{2-[5,6-Dichloro-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidine,

(S)- N-{2-[5,6-Dichloro-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidine,

(R)- N-{2-[3-Oxo-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-6-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidine,

(S)- N-{2-[3-Oxo-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-6-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidine,

(R)- N-{2-[3-Oxo-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-5-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidine,

(S)- N-{2-[3-Oxo-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-5-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidine,

(R)- N-[2-(6-chloro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]-guanidine,

(S)- N-[2-(6-chloro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]-guanidine,

(R)- N-[2-(5-chloro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]-guanidine,

(S)- N-[2-(5-chloro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]-guanidine,

(R)- N-{2-[3-Oxo-6-trifluoromethyl-2-(3,3,3-trifluoro-propyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidine,

(S)- N-{2-[3-Oxo-6-trifluoromethyl-2-(3,3,3-trifluoro-propyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidine,

(R)- N-{2-[3-Oxo-5-trifluoromethyl-2-(3,3,3-trifluoro-propyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidine,

(S)- N-{2-[3-Oxo-5-trifluoromethyl-2-(3,3,3-trifluoro-propyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidine,

(R)- N-{2-[6-Chloro-3-oxo-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidine,

(S)- N-{2-[6-Chloro-3-oxo-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidine,

(R)- N-{2-[5-Chloro-3-oxo-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidine,

(S)- N-{2-[5-Chloro-3-oxo-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidine,

(R)- N-[2-(6-Chloro-2-cyclopropylmethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetyl]-guanidine,

(S)- N-[2-(6-Chloro-2-cyclopropylmethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetyl]-guanidine,
(R)- N-[2-(5-Chloro-2-cyclopropylmethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetyl]-guanidine,
(S)- N-[2-(5-Chloro-2-cyclopropylmethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetyl]-guanidine
and pharmaceutically acceptable salts and tautomers thereof.

If the inventive compounds contain one or more centers of asymmetry, these may independently of one another have the S and the R configuration. The compounds may be in the form of optical isomers, of diastereomers, of racemates or of mixtures thereof in any ratio.

The present invention encompasses all tautomeric forms of the compounds of the formula I.

Alkyl radicals may be straight-chain or branched. This also applies if they carry substituents or occur as substituents of other radicals, for example in alkylamino, alkylcarbonylamino, alkoxy, alkoxycarbonyl, alkylcarbonyl, polyfluoralkyl or polyfluoralkoxy radicals. Examples of alkyl radicals are methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl (= 1-methylethyl), n-butyl, isobutyl (= 2-methylpropyl), sec-butyl (= 1-methylpropyl), tert-butyl (= 1,1-dimethylethyl) or pentyl. Preferred alkyl radicals are methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, tert-butyl and isobutyl. One or more, for example 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 or 9, hydrogen atoms in alkyl radicals may be replaced by fluorine atoms to form polyfluoroalkyl radicals. Examples of such radicals are difluoromethyl, trifluoromethyl, pentafluoroethyl, 2,2,2-trifluoroethyl; 3,3,3-trifluoropropyl; 3,3,3-trifluorobutyl, 4,4,4-trifluorbutyl. Polyfluoroalkoxy radicals are alkoxy radicals of 1 to 3 carbons substituted by 1, 2, 3, 4, 5, 6 or 7 fluorine atoms, in particular trifluoromethoxy.

Examples of cycloalkyl radicals are cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl or cyclooctyl. One or more, for example 1 or 2, hydrogen atoms in cycloalkyl radicals may be replaced by fluorine, chlorine, bromine or iodine atoms, in

particular by fluorine atoms. Substituted cycloalkyl radicals may be substituted in any positions.

The alkenyl radicals contain 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms and 1, 2 or 3 conjugated or non-conjugated double bonds in a straight or branched chain. The alkynyl radicals contain 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms and 1, 2 or 3 conjugated or non-conjugated triple bonds in a straight or branched chain.

The aryl radicals are chosen from phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl and indenyl. Substituted aryl radicals may be substituted in any positions.

Heteroaryl radicals are monocyclic or bicyclic aromatic 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 or 10-membered ring compounds in which 1, 2, 3 or 4 ring atoms are oxygen atoms, sulfur atoms or nitrogen atoms, e.g. 1, 2 or 3 nitrogen atoms, 1 or 2 oxygen atoms, 1 or 2 sulfur atoms or a combination of various heteroatoms. The heteroaryl radicals may be attached by all positions, for example by the 1 position, 2 position, 3 position, 4 position, 5 position, 6 position, 7 position or 8 position. Examples of heteroaryl are furyl, thienyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, indolyl, indazolyl, quinolyl, isoquinolyl, phthalazinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl and cinnolinyl, in particular thiazolyl, thienyl, pyrrolyl, pyridazinyl, pyridinyl, pyrimidinyl, furyl, imidazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, pyrazinyl, tetrazolyl and triazolyl. Substituted heteroaryl radicals may be substituted in any positions.

The compounds of the formula I inhibit the cellular sodium-proton antiporter (Na^+/H^+-exchanger, NHE), in particular they inhibit the subtype NHE1. Because of the NHE-inhibitory properties, the compounds of the formula I and/or the pharmaceutically acceptable salts thereof are suitable for the prevention and treatment of diseases caused by activation of or activated NHE, and of diseases caused secondarily by the NHE-related damage.

Since NHE inhibitors predominantly act via their effect on cellular pH regulation, they can generally be combined beneficially with other compounds which regulate the intracellular pH, with suitable combination partners being inhibitors of the carbonate dehydratase enzyme group, inhibitors of systems transporting bicarbonate ions, such as of the sodium bicarbonate cotransporter (NBC) or of the sodium-dependent chloride-bicarbonate exchanger (NCBE), and NHE inhibitors with inhibitory effect on other NHE subtypes, because it is possible through them to enhance or modulate the pharmacologically relevant pH-regulating effects of the NHE inhibitors described herein.

The use of the compounds of the invention relates to the prevention and treatment of acute and chronic diseases in veterinary and human medicine, in particular human medicine.

Thus, the NHE inhibitors of the invention are suitable for the treatment of diseases caused by ischemia and by reperfusion.

The compounds described herein are suitable because of their pharmacological properties as antiarrhythmic medicaments.

Owing to their cardioprotective component, the NHE inhibitors of the formula I and/or the pharmaceutically acceptable salts thereof are outstandingly suitable for infarction prophylaxis and infarction treatment and for the treatment of angina pectoris, in which cases they also preventively inhibit or greatly reduce the pathophysiological processes associated with the development of ischemia-induced damage, in particular in the triggering of ischemia-induced cardiac arrhythmias. Because of their protective effects against pathological hypoxic and ischemic situations, the compounds of the formula I and/or the pharmaceutically acceptable salts thereof used according to the invention can, because of inhibition of the cellular Na^+/H^+ exchange mechanism, be used as medicaments for the treatment of all acute or chronic ischemia-induced damage or diseases induced primarily or secondarily thereby.

This also relates to their use as medicaments for surgical interventions. Thus, the compounds can be used during organ transplantations, it being possible to use the compounds both to protect the organs in the donor before and during the removal, to protect removed organs for example during treatment with or storage thereof in physiological bath liquids, and during transfer to the recipient organism.

The compounds of the invention are likewise valuable medicaments with a protective effect when performing angioplastic surgical interventions, for example on the heart as well as on peripheral organs and vessels.

It has emerged that the compounds of the invention are exceptionally effective medicaments for life-threatening arrhythmias. Ventricular fibrillation is terminated and the physiological sinus rhythm of the heart is restored.

Since NHE1 inhibitors of human tissue and organs, especially the heart, protect effectively not only against damage caused by ischemia and reperfusion but also against the cytotoxic effect of medicaments like those used in particular in cancer therapy and the therapy of autoimmune diseases, combined administration with compounds of the formula I and/or the pharmaceutically acceptable salts thereof is suitable for inhibiting the cytotoxic, especially cardiotoxic, side effects of said compounds. The reduction in the cytotoxic effects, especially the cardiotoxicity, resulting from comedication with NHE1 inhibitors makes it additionally possible to increase the dose of the cytotoxic therapeutic agents and/or to prolong the medication with such medicaments. The therapeutic benefits of such a cytotoxic therapy can be considerably increased by combination with NHE inhibitors.

In addition, the NHE1 inhibitors of the invention of the formula I and/or the pharmaceutically acceptable salts thereof can be used when there is heart-damaging overproduction of thyroid hormones, thyrotoxicosis, or on external supply of thyroid hormones. The compounds of the formula I and/or the pharmaceutically acceptable salts thereof are thus suitable for improving therapy with cardiotoxic medicaments.

In accordance with their protective effect against ischemia-induced damage, the compounds of the invention are also suitable as medicaments for the treatment of ischemias of the nervous system, especially of the central nervous system, being suitable for example for the treatment of stroke or of cerebral edema.

The compounds of the formula I and/or the pharmaceutically acceptable salts thereof are also suitable for the therapy and prophylaxis of diseases and disorders induced by overexcitability of the central nervous system, in particular for the treatment of epileptic disorders, centrally induced clonic and tonic spasms, states of psychological depression, anxiety disorders and psychoses. In these cases it is possible to use the NHE inhibitors described herein alone or in combination with other substances with antiepileptic activity or antipsychotic active ingredients, or carbonate dehydratase inhibitors, for example with acetazolamide, and with other inhibitors of NHE or of the sodium-dependent chloride-bicarbonate exchanger (NCBE).

The compounds according to the invention of the formula I and/or the pharmaceutically acceptable salts thereof are additionally likewise suitable for the treatment of types of shock such as, for example, of allergic, cardiogenic, hypovolemic and bacterial shock.

The compounds of the formula I and/or the pharmaceutically acceptable salts thereof can likewise be used for the prevention and treatment of thrombotic disorders because they, as NHE inhibitors, are able to inhibit platelet aggregation themselves. They are additionally able to inhibit or prevent the excessive release, occurring after ischemia and reperfusion, of mediators of inflammation and coagulation, especially of *von Willebrand factor* and of thrombogenic selectin proteins. It is thus possible to reduce and eliminate the pathogenic effect of significant thrombogenic factors. The NHE inhibitors of the present invention can therefore be combined with other anticoagulant and/or thrombolytic active ingredients such as, for example, recombinant or natural tissue plasminogen activator, streptokinase, urokinase, acetylsalicylic acid, thrombin antagonists, factor Xa antagonists, medicinal substances with fibrinolytic activity, thromboxane receptor antagonists, phosphodiesterase inhibitors, factor VIIa antagonists, clopidogrel, ticlopidine etc. Combined use of the present NHE inhibitors

with NCBE inhibitors and/or with inhibitors of carbonate dehydratase such as, for example, with acetazolamide, is particularly beneficial.

The compounds of the formula I and/or the pharmaceutically acceptable salts thereof used according to the invention are additionally distinguished by a strong inhibitory effect on the proliferation of cells, for example fibroblast proliferation and the proliferation of smooth vascular muscle cells. The compounds of the formula I and/or the pharmaceutically acceptable salts thereof are therefore suitable as valuable therapeutic agents for diseases in which cellular proliferation represents a primary or secondary cause, and can therefore be used as antiatherosclerotics, agents for chronic renal failure, cancers.

It was possible to show that cell migration is inhibited by NHE inhibitors. The compounds of the formula I and/or the pharmaceutically acceptable salts thereof are therefore suitable as valuable therapeutic agents for diseases in which cell migration represents a primary or secondary cause, such as, for example, cancers with a pronounced tendency to metastasis.

The compounds of the formula I and/or the pharmaceutically acceptable salts thereof are further distinguished by a retardation or prevention of fibrotic disorders. They are thus suitable as excellent agents for the treatment of cardiac fibroses, and of pulmonary fibrosis, hepatic fibrosis, renal fibrosis and other fibrotic disorders. They can thus be used for the treatment of organ hypertrophies and hyperplasias, for example of the heart and the prostate. They are therefore suitable for the prevention and treatment of heart failure (congestive heart failure = CHF) and for the treatment and prevention of prostate hyperplasia or prostate hypertrophy.

Since there is significant elevation in NHE in essential hypertensives, the compounds of the formula I and/or the pharmaceutically acceptable salts thereof are suitable for the prevention and treatment of high blood pressure and of cardiovascular disorders. In these cases they can be used alone or with a suitable combination and formulation partner for the treatment of high blood pressure and of cardiovascular disorders. Thus,

for example, they can be combined with one or more diuretics with a thiazide-like action, loop diuretics, aldosterone and pseudoaldosterone antagonists, such as hydrochlorothiazide, indapamide, polythiazide, furosemide, piretanide, torasemide, bumetanide, amiloride, triamterene, spironolactone or eplerone. The NHE inhibitors of the present invention can further be used in combination with calcium channel blockers such as verapamil, diltiazem, amlodipine or nifedipine, and with ACE inhibitors such as, for example, ramipril, enalapril, lisinopril, fosinopril or captopril. Further beneficial combination partners are also beta-blockers such as metoprolol, albuterol etc., antagonists of the angiotensin receptor and its receptor subtypes such as losartan, irbesartan, valsartan; omapatrilat, gemopatrilat, endothelin antagonists, renin inhibitors, adenosine receptor agonists, inhibitors and activators of potassium channels such as glibenclamide, glimepiride, diazoxide, cromakalim, minoxidil and derivatives thereof, activators of the mitochondrial ATP-sensitive potassium channel (mitoK(ATP) channel), inhibitors of Kv1.5 etc.

It has emerged that NHE1 inhibitors of the formula I and/or the pharmaceutically acceptable salts thereof have a significant antiinflammatory effect and can thus be used as antiinflammatory drugs. Inhibition of the release of mediators of inflammation is noteworthy in this connection. The compounds can thus be used alone or in combination with an antiinflammatory drug for the prevention or treatment of chronic and acute inflammatory disorders. Combination partners advantageously used are steroidal and non-steroidal antiinflammatory drugs. The compounds of the invention can also be used for the treatment of disorders caused by protozoa, of malaria and of coccidiosis in poultry.

It has additionally been found that compounds of the formula I and/or the pharmaceutically acceptable salts thereof show a beneficial effect on serum lipoproteins. It is generally acknowledged that blood fat levels which are too high, called hyperlipoproteinemias, represent an essential risk factor for the development of arteriosclerotic vascular lesions, especially coronary heart disease. The reduction of elevated serum lipoproteins therefore has exceptional importance for the prophylaxis and regression of atherosclerotic lesions. Besides the reduction in total serum

cholesterol, it is particularly important to reduce the proportion of specific atherogenic lipid fractions of this total cholesterol, in particular of the low density lipoproteins (LDL) and of the very low density lipoproteins (VLDL), because these lipid fractions represent an atherogenic risk factor. By contrast, a protective function against coronary heart disease is ascribed to the high density lipoproteins. Accordingly, hypolipidemics should be able to reduce not only total cholesterol but, in particular, the VLDL and LDL serum cholesterol fractions. It has now been found that NHE1 inhibitors show valuable therapeutically utilizable properties in relation to influencing the serum lipid levels. Thus, they significantly reduce the elevated serum concentrations of LDL and VLDL as are to be observed, for example, due to increased dietary intake of a cholesterol- and lipid-rich diet or in cases of pathological metabolic alterations, for example genetically related hyperlipidemias. They can therefore be used for the prophylaxis and regression of atherosclerotic lesions by eliminating a causal risk factor. Included herein are not only the primary hyperlipidemias but also certain secondary hyperlipidemias occurring, for example, in association with diabetes. In addition, the compounds of the formula I and/or the pharmaceutically acceptable salts thereof lead to a marked reduction in the infarctions induced by metabolic abnormalities and, in particular, to a significant reduction in the induced infarct size and the severity thereof. Said compounds are therefore advantageously used for producing a medicament for the treatment of hypercholesterolemia; for producing a medicament for the prevention of atherogenesis; for producing a medicament for the prevention and treatment of atherosclerosis, for producing a medicament for the prevention and treatment of diseases induced by elevated cholesterol levels, for producing a medicament for the prevention and treatment of diseases induced by endothelial dysfunction, for producing a medicament for the prevention and treatment of atherosclerosis-induced hypertension, for producing a medicament for the prevention and treatment of atherosclerosis-induced thromboses, for producing a medicament for the prevention and treatment of hypercholesterolemia-induced and endothelial dysfunction-induced ischemic damage and post-ischemic reperfusion damage, for producing a medicament for the prevention and treatment of hypercholesterolemia-induced and endothelial dysfunction-induced cardiac hypertrophies and cardiomyopathies and of congestive heart failure (CHF), for producing a medicament for the prevention and treatment of hypercholesterolemia-

induced and endothelial dysfunction-induced coronary vasospasms and myocardial infarctions, for producing a medicament for the treatment of said disorders in combinations with hypotensive substances, preferably with angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors and angiotensin receptor antagonists. A combination of an NHE inhibitor of the formula I and/or the pharmaceutically acceptable salts thereof with an active ingredient lowering the blood fat levels, preferably with an HMG-CoA reductase inhibitor (for example lovastatin or pravastatin), the latter bringing about a hypolipidemic effect and thus increasing the hypolipidemic properties of the NHE inhibitor of the formula I and/or the pharmaceutically acceptable salts thereof, proves to be a favorable combination with enhanced effect and reduced use of active ingredients.

Thus, compounds of the formula I and/or the pharmaceutically acceptable salts thereof lead to effective protection against endothelial damage of various origins. This protection of the vessels against the syndrome of endothelial dysfunction means that the compounds of the formula I and/or the pharmaceutically acceptable salts thereof are valuable medicaments for the prevention and treatment of coronary vasospasms, peripheral vascular diseases, in particular intermittent claudication, atherogenesis and atherosclerosis, left ventricular hypertrophy and dilated cardiomyopathy and thrombotic disorders.

It has additionally been found that compounds of the formula I and/or the pharmaceutically acceptable salts thereof are suitable in the treatment of non-insulin-dependent diabetes (NIDDM), with the insulin resistance being restrained. It may in this connection be beneficial, to enhance the antidiabetic activity and quality of the effect of the compounds of the invention, to combine them with a biguanide such as metformin, with an antidiabetic sulfonylurea such as glyburide, glimepiride, tolbutamide etc., with a glucosidase inhibitor, with a PPAR agonist such as rosiglitazone, pioglitazone etc., with an insulin product of different administration form, with a DB4 inhibitor, with an insulin sensitizer or with meglitinide.

Besides the acute antidiabetic effects, the compounds of the formula I and/or the pharmaceutically acceptable salts thereof counteract the development of late

complications of diabetes and can therefore be used as medicaments for the prevention and treatment of late damage from diabetes, such as diabetic nephropathy, diabetic retinopathy, diabetic cardiomyopathy and other disorders occurring as a consequence of diabetes. They can in this connection be advantageously combined with the antidiabetic medicaments just described under NIDDM treatment. The combination with a beneficial dosage form of insulin should be particularly important in this connection.

The NHE inhibitors of the invention of the formula I and/or the pharmaceutically acceptable salts thereof show, besides the protective effects against acute ischemic events and the subsequent equally acutely stressing reperfusion events, also direct therapeutically utilizable effects against diseases and disorders of the entire mammalian organism which are associated with the manifestations of the chronically progressive aging process and which occur independently of acute hypoperfusion states and under normal, non-ischemic conditions. These pathological, age-related manifestations induced over the long aging period, such as illness, invalidity and death, which can now be made amenable to treatment with NHE inhibitors, are diseases and disorders which are essentially caused by age-related changes in vital organs and the function thereof and become increasingly important in the aging organism.

Disorders connected with an age-related functional impairment or with age-related manifestations of wear of organs are, for example, the inadequate response and reactivity of the blood vessels to contraction and relaxation reactions. This age-related decline in the reactivity of vessels to constricting and relaxing stimuli, which are an essential process of the cardiovascular system and thus of life and health, can be significantly eliminated or reduced by NHE inhibitors. One important function and a measure of the maintenance of the reactivity of vessels is the blockade or retardation of the age-related progression in endothelial dysfunction, which can be eliminated highly significantly by NHE inhibitors. The compounds of the formula I and/or the

pharmaceutically acceptable salts thereof are thus outstandingly suitable for the treatment and prevention of the age-related progression in endothelial dysfunction, especially of intermittent claudication.

An example of another variable characterizing the aging process is the decline in the contractability of the heart and the decline in the adaptation of the heart to a required pumping output of the heart. This diminished efficiency of the heart as a consequence of the aging process is in most cases connected with a dysfunction of the heart which is caused inter alia by deposition of connective tissue in the myocardial tissue. This deposition of connective tissue is characterized by an increase in the weight of the heart, by an enlargement of the heart and by restrictive cardiac function. It was surprising that it was possible almost completely to inhibit such aging of the heart organ. The compounds of the formula I and/or the pharmaceutically acceptable salts thereof are thus outstandingly suitable for the treatment and prevention of heart failure, of congestive heart failure (CHF).

Whereas preceding patents and patent applications have claimed the treatment of various forms of cancer which have already occurred, it was now extremely surprising that not only is it possible to cure a cancer which has already occurred through inhibition of proliferation, but there is also prevention and highly significant retardation of the age-related incidence of cancer through NHE inhibitors. A particularly noteworthy finding is that the disorders, occurring as a result of aging, of all organs and not only certain types of cancer are suppressed or occur with a highly significant delay. The compounds of the formula I and/or the pharmaceutically acceptable salts thereof are thus outstandingly suitable for the treatment and, in particular, the prevention of age-related types of cancer.

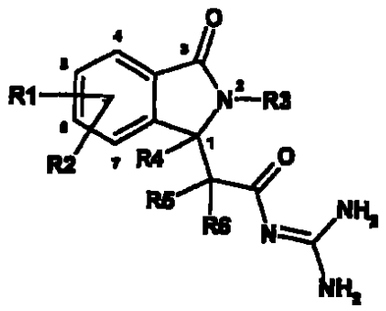
There is now found to be not only a delay, shifted highly significantly in time and beyond the normal statistical extent, in the occurrence of age-related disorders of all the organs investigated, including the heart, vessels, liver etc., and a highly significant delay in cancer of the elderly. On the contrary, there is also surprisingly a prolongation of life to an extent which has to date been achievable by no other group of

medicaments or by any natural products. This unique effect of NHE inhibitors also makes it possible, besides the use of the active ingredients alone on humans and animals, to combine these NHE inhibitors with other active principles, measures, substances and natural products which are used in gerontology and which are based on a different mechanism of action. Such classes of active ingredients used in gerontological therapy are: in particular vitamins and substances with antioxidant activity. Since there is a correlation between caloric load or food intake and the aging process, the combination with dietary measures can take place for example with appetite suppressants. It is likewise possible to consider a combination with hypotensive medicaments such as with ACE inhibitors, angiotensin receptor antagonists, diuretics, Ca^{2+} antagonists etc. or with metabolism-normalizing medicaments such as cholesterol-lowering agents.

The compounds of the formula I and/or the pharmaceutically acceptable salts thereof are thus outstandingly suitable for the prevention of age-related tissue changes and for prolonging life while retaining a high quality of life.

The compounds of the invention are effective inhibitors of the cellular sodium-proton antiporter (Na/H exchanger) which in a large number of disorders (essential hypertension, atherosclerosis, diabetes etc.) is also increased in cells which are readily amenable to measurements, such as, for example, in erythrocytes, platelets or leucocytes. The compounds according to the invention are therefore suitable as outstanding and simple scientific tools, for example in their use as diagnostic agents for determining and distinguishing different types of hypertension, but also of atherosclerosis, diabetes and the late complications of diabetes, proliferative disorders etc.

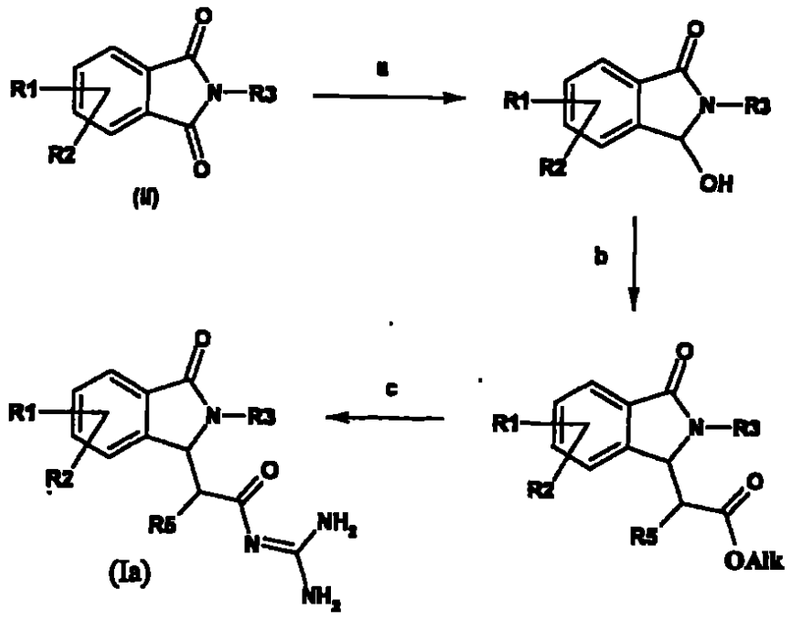
The present invention also relates to processes for the synthesis of isoindolone derivatives of the formula I .



(I)

Moreover, the compounds of the formula I may be in the form of tautomers, racemic mixtures, enantiomers and diastereomers. These forms also form part of the invention.

The compounds of the formula I, in which R4 and R6 represent hydrogen can be prepared from the phthalimides of the formula (II) according to the following general synthetic scheme:



The general synthetic scheme is as follows:

a) a complex hydride is reacted with a phthalimide (of the formula II) in an aliphatic alcohol

b) the product obtained is then reacted with an alkoxycarbonylmethylenetriphenylphosphorane in toluene, or with a trialkyl phosphonoacetate and a base

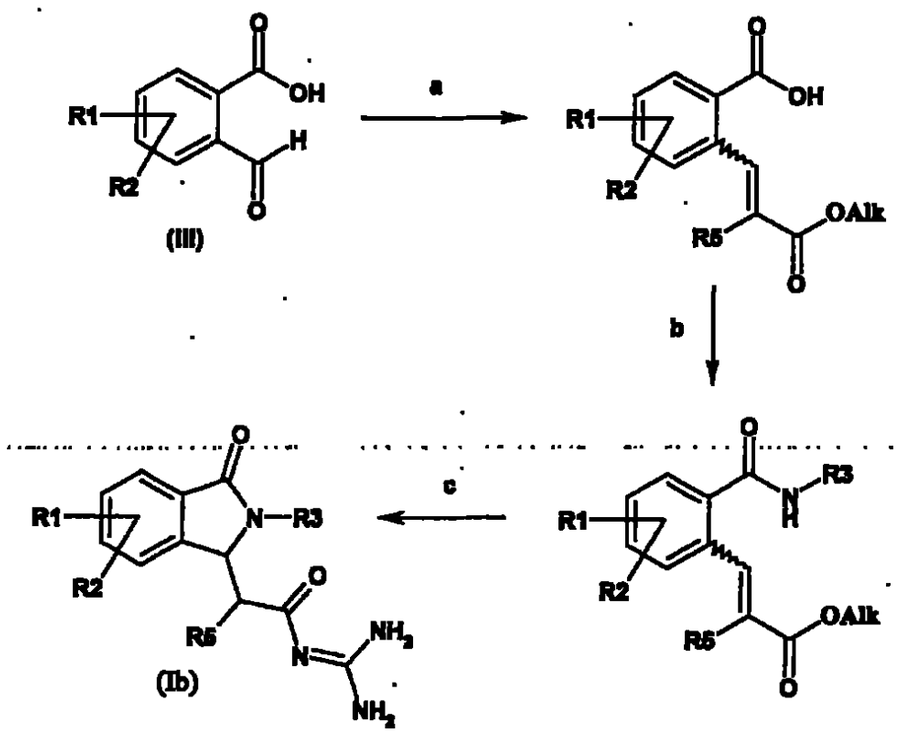
c) the product obtained is reacted with guanidinium chloride and a base or with guanidine in e.g. an alcohol having 1, 2, 3 or 4 carbon atoms.

The reduction reaction a is preferably carried out using a hydride, such as potassium borohydride or sodium borohydride, in an aliphatic alcohol having 1, 2, 3 or 4 carbon atoms, preferably methanol, or in tetrahydrofuran, at a temperature of between 0°C and the boiling point of the reaction mixture.

Reaction b is generally carried out in the presence of a suitable alkoxycarbonyl-methylenetriphenylphosphorane in a solvent, such as toluene, at a temperature of between 20°C and the boiling point of the reaction mixture, or in the presence of a suitable trialkyl phosphonoacetate and a base, such as sodium hydride in a solvent, such as 1,2-dimethoxyethane, at a temperature of between 0°C and the boiling point of the reaction mixture.

Reaction c is generally carried out in the presence of guanidinium hydrochloride and a base, such as potassium tert-butoxide in an inert solvent, such as dimethylformamide, at a temperature of between 20°C and the boiling point of the reaction mixture, or in the presence of guanidine in a solvent, such as an alcohol having 1, 2, 3 or 4 carbon atoms, preferably isopropanol, at a temperature of between 20°C and the boiling point of the reaction mixture.

Alternatively, certain compounds of the formula I, in which R4 and R6 represent hydrogen can be prepared from the aldehydes of the formula (III) according to the following general synthetic scheme:



The general synthetic scheme is as follows:

a) a compound of the formula III is reacted with alkoxycarbonylmethylene-triphenylphosphorane in toluene or with a trialkyl phosphonoacetate and a base

b) the product obtained is reacted with an amine of the formula $R3NH_2$ (R3 having the same meaning as in formula I) and a carbodiimide

c) the product obtained is placed in contact with guanidinium chloride and a base or with guanidine in e.g. an alcohol having 1, 2, 3 or 4 carbon atoms.

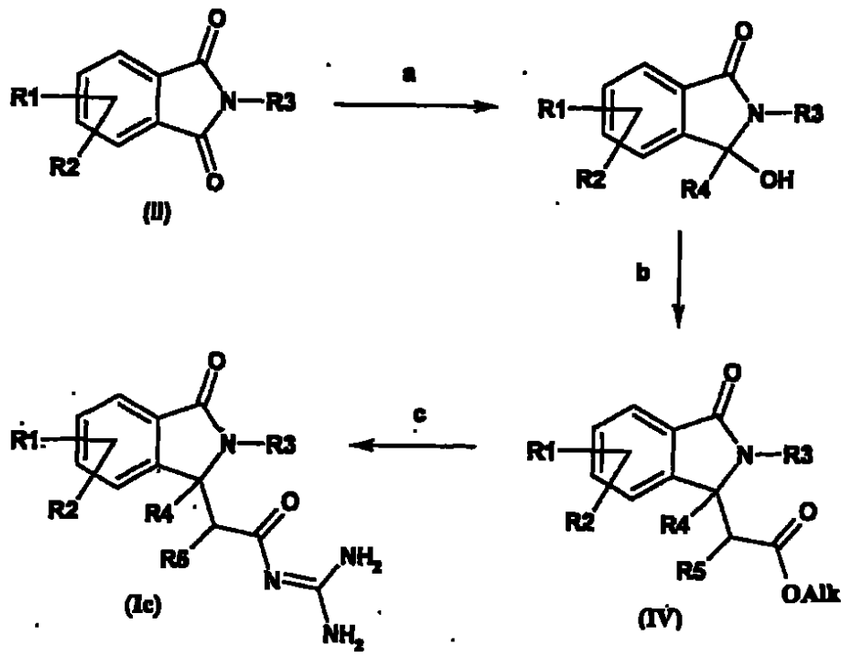
Reaction a is generally carried out in the presence of a suitable alkoxycarbonyl-methylenetriphenylphosphorane in an inert solvent, such as toluene, at a temperature of between 20°C and the boiling point of the reaction mixture, or in the presence of a suitable trialkyl phosphonoacetate and a base, such as sodium hydride in a solvent, such as 1,2-dimethoxyethane, at a temperature of between 0°C and the boiling point of the reaction mixture.

Reaction b is carried out in the presence of the appropriate amine $R3NH_2$. The process is generally performed in the presence of a coupling agent used in peptide chemistry, such as a carbodiimide (for example N,N'-dicyclohexylcarbodiimide) or

N,N'-carbonyldiimidazole, in an inert solvent, such as an ether (for example tetrahydrofuran or dioxane), an amide (for example dimethylformamide) or a chlorinated inert solvent (for example methylene chloride, 1,2-dichloroethane or chloroform), at a temperature of between 0°C and the boiling point of the reaction mixture.

Reaction c is generally carried out in the presence of guanidinium hydrochloride and a base, such as potassium tert-butoxide, in an inert solvent, such as dimethylformamide, at a temperature of between 20°C and the boiling point of the reaction mixture, or in the presence of guanidine in a solvent, such as an alcohol having 1, 2, 3 or 4 carbon atoms, preferably isopropanol, at a temperature of between 20°C and the boiling point of the reaction mixture.

The compound of the formula I, in which R4 represents an alkyl group and R6 represents hydrogen can be prepared from the phthalimides of the formula (II) according to the following general synthetic scheme:



The general synthetic scheme is as follows:

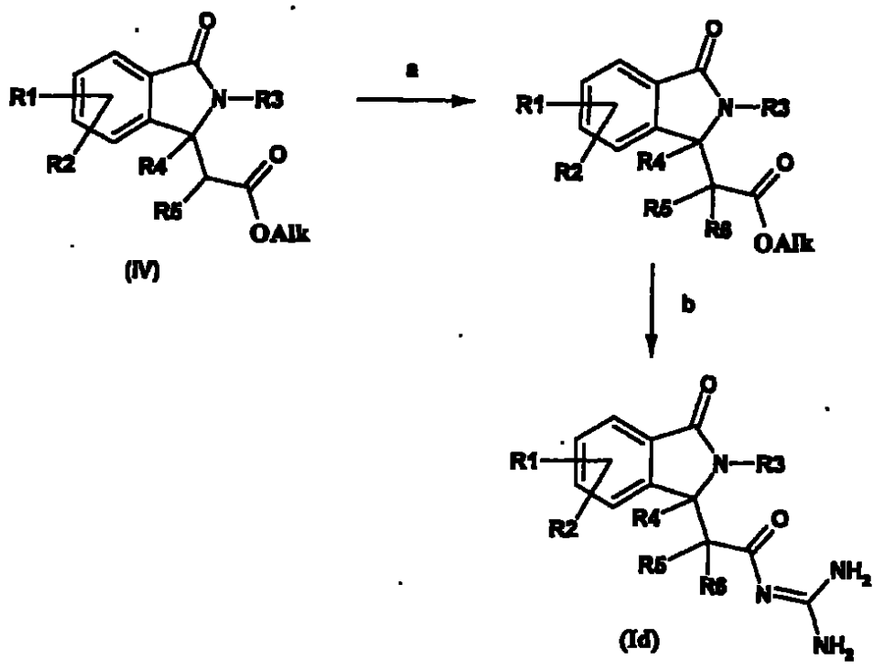
a) a phthalimide (of the formula II) is reacted with an alkylmagnesium halide or with an alkyllithium reagent, e.g. in an ether

b) the product obtained is then reacted with an alkoxycarbonylmethylenetriphenylphosphorane in toluene, or with 1-ethoxy-1-trimethylsiloxyethylene and a Lewis acid
c) the product obtained is reacted with guanidinium chloride and a base or with guanidine, e.g. in an alcohol having 1, 2, 3 or 4 carbon atoms.

Reaction a is preferably carried out using an alkylmagnesium halide or an alkyllithium reagent, in a solvent, such as an ether, preferably tetrahydrofuran, at a temperature of between 0°C and the boiling point of the reaction mixture.

Reaction b can be carried out in the presence of a suitable alkoxycarbonylmethylenetriphenylphosphorane in a solvent, such as toluene, at a temperature of between 20°C and the boiling point of the reaction mixture, or in the presence of 1-ethoxy-1-trimethylsiloxyethylene and a Lewis acid, such as titanium(IV) chloride or trimethylsilyl triflate, in an inert solvent, such as dichloromethane, at a temperature of between -78°C and 20°C. The preparation of derivatives, such as 1-ethoxy-1-trimethylsiloxyethene, is described in Synth. Commun. 1987, 17, 1.
Reaction c is generally carried out in the presence of guanidinium hydrochloride and a base, such as potassium tert-butoxide in an inert solvent, such as dimethylformamide, at a temperature of between 20°C and the boiling point of the reaction mixture, or in the presence of guanidine in a solvent, such as an alcohol having 1, 2, 3 or 4 carbon atoms, preferably isopropanol, at a temperature of between 20°C and the boiling point of the reaction mixture.

The compounds of the formula I, in which R6 represents an alkyl group can be prepared from the esters of the formula (IV) according to the following general synthetic scheme:



(IV) (Id)

The general synthetic scheme is as follows:

a) the compound of the formula IV is reacted, in the presence of lithium diisopropylamide, with an R6-Hal, where Hal is F, Cl, Br or I.

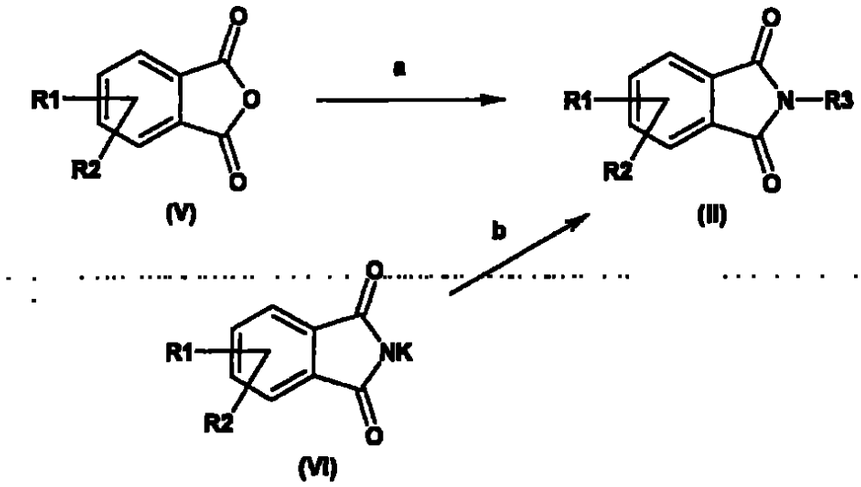
b) the product obtained is reacted with such as guanidinium chloride and a base or with guanidine, e.g. in an alcohol having 1, 2, 3 or 4 carbon atoms.

Reaction a can be carried out in the presence of lithium diisopropylamide in an inert solvent, such as an ether (preferably tetrahydrofuran) and in the presence of a suitable alkyl halide R6-Hal, at a temperature of between -78°C and 0°C.

Reaction b is generally carried out in the presence of guanidinium hydrochloride and a base, such as potassium tert-butoxide in an inert solvent, such as dimethylformamide, at a temperature of between 20°C and the boiling point of the reaction mixture, or in the presence of guanidine in a solvent, such as an alcohol having 1, 2, 3 or 4 carbon atoms, preferably isopropanol, at a temperature of between 20°C and the boiling point of the reaction mixture.

If the compounds of the formula (II) are not commercially available, they can be prepared, for example (route a), from the corresponding anhydrides of the formula (V) in the presence of the appropriate amine $R3NH_2$ and an acid, such as para-toluene-

sulphonic acid, in a solvent, such as toluene, at a temperature of between 20°C and the boiling point of the reaction mixture; or (route b) by the Gabriel method, starting with the corresponding potassium phthalimides of the formula (VI) in the presence of the appropriate alkyl halide of the formula R3Hal and in a solvent, such as dimethylformamide, at a temperature of between 0°C and the boiling point of the reaction mixture, by application or adaptation of the method described in Tetrahedron 1998, 54, 14437.



If the compounds of the formula (V) are not commercially available, they can be prepared, for example, from the corresponding phthalic acids in acetic anhydride, at a temperature of between 20°C and the boiling point of the reaction mixture.

Where necessary, a protecting group for the amine, alcohol or acid function and deprotection methods, such as those described by T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, J. Wiley-Interscience Publication (1991), are used.

The compounds of the formula I can optionally be converted into addition salts with an inorganic or organic acid by reacting such an acid in a solvent, e.g. an organic solvent such as an alcohol, a ketone, an ether or a chlorinated solvent. These salts also form part of the invention. Examples of pharmaceutically acceptable salts that can be mentioned include the following salts: benzenesulphonate, hydrobromide, hydrochloride, acetate, citrate, ethanesulphonate, fumarate, gluconate, iodate, maleate, isethionate, methanesulphonate, methylenebis(β-oxynaphthoate), nitrate,

oxalate, pamoate, phosphate, salicylate, succinate, sulphate, tartrate, theophyllinacetate and p-toluenesulphonate.

If the compounds contain an acid group, they are capable of forming salts with bases, for example as alkali metal salts, preferably sodium or potassium salts, or as ammonium salts, for example as salts with ammonia or organic amines or amino acids. They can also be present as zwitterion.

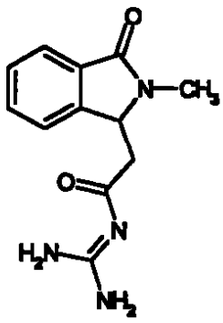
List of abbreviations:

ACN	Acetonitrile
CDI	Di-imidazol-1-yl-methanone
DCI	Desorption-chemical ionisation
DEA	Diethylamine
DIP	2-Isopropoxy-propane
DME	1,2-Dimethoxyethane
DMF	N,N-Dimethylformamide
EA	Ethyl acetate
EI	Electron impact
ES	Electrospray ionization
EtOH	Ethanol
HEP	n-Heptane
HOAc	Acetic acid
HPLC	High performance liquid chromatography
KO*t*Bu	Potassium tert.-butylate
MeOH	Methanol
m.p.	Melting point
MTB	2-Methoxy-2-methyl-propane
NMP	1-Methyl-pyrrolidin-2-one
i-PrOH	Isopropanol
RT	Retention time
TFA	Trifluoroacetic acid

The following examples illustrate the invention.

Example 1:

a) N-[2-(2-Methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine



4.3 g of guanidinium chloride are added to a suspension of 5.2 g of potassium tert-butoxide in 100 cm^3 of dimethylformamide. The reaction mixture is stirred under an inert atmosphere at a temperature in the region of 20°C for 1 hour, followed by addition of a solution of 2 g of ethyl (2-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate in 20 cm^3 of dimethylformamide. The reaction mixture is stirred at a temperature in the region of 20°C for 16 hours, followed by addition of 100 cm^3 of water. The pH is adjusted to 8 by adding 50 cm^3 of 1N hydrochloric acid, and the mixture is concentrated under reduced pressure (0.6 kPa) at a temperature in the region of 30°C. The evaporation residue is taken up in water and then filtered. 0.35 g of N-[(2-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine is thus obtained in the form of an off-white solid melting at 214°C. Mass spectrum EI: m/e 246 (M^+), m/e 159 (base peak), m/e 146.

b) Ethyl (2-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate

11.5g of ethoxycarbonylmethylenetriphenylphosphorane are added to a suspension of 4.5 g of 3-hydroxy-2-methyl-2,3-dihydroisoindol-1-one in 110 cm^3 of toluene. The reaction mixture is refluxed with stirring for 16 hours and then cooled to a temperature in the region of 20°C. The mixture is then concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C. The residual oil is taken up in 50 cm^3 of diethyl ether. The precipitate formed is filtered off and then washed twice

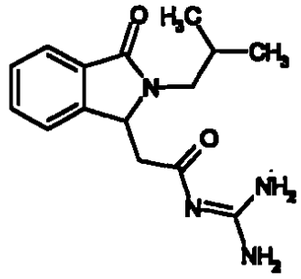
with 10 cm^3 of diethyl ether. The filtrate is concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C to give an orange-coloured oil, which is purified by chromatography under argon pressure (60 kPa) on a column of silica gel (particle size 20-45 µm), eluting with successive mixtures of cyclohexane/ethyl acetate (70/30, 65/35, 60/40 by volume). The fractions comprising the expected product are combined and concentrated under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 30°C. 4.1 g of ethyl (2-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate are thus obtained in the form of a yellow oil. (Rf = 0.25, thin layer chromatography on silica gel, eluent: cyclohexane/ethyl acetate (50/50 by volume)).

c) 3-Hydroxy-2-methyl-2,3-dihydroisoindol-1-one

3.4 g of potassium borohydride are added slowly to a suspension of 10 g of N-methylphthalimide in 220 cm^3 of methanol under an inert atmosphere. The reaction mixture is stirred at a temperature in the region of 20°C for 20 hours, followed by dropwise addition of 200 cm^3 of distilled water. The solvent is then partially evaporated off (about 120 cm^3) under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 35°C, and the residue is diluted with 400 cm^3 of distilled water. The mixture is extracted with 400 cm^3 of ethyl acetate. The organic phase is dried over magnesium sulphate, filtered and then concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 30°C. 4.5 g of 3-hydroxy-2-methyl-2,3-dihydroisoindol-1-one are thus obtained in the form of a white powder melting at 130°C.

Example 2:

a) N-[2-(2-Isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine



N-[(2-Isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine is prepared as described in Example 1, starting with 5 g of potassium tert-butoxide, 5.2 g of guanidinium chloride and 2.5 g of ethyl (2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-

1-yl)acetate. The reaction mixture is stirred at a temperature in the region of 20°C for 24 hours and is then filtered. The filtrate is taken up in 150 cm^3 of water and 200 cm^3 of ethyl acetate. After separation of the phases by settling, the organic phase is separated out and the aqueous phase is extracted with twice 200 cm^3 of ethyl acetate. The organic extracts are combined, dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated to dryness under reduced pressure (0.6 kPa) at a temperature in the region of 45°C. The evaporation residue is taken up in diethyl ether and the precipitate formed is filtered and then washed several times with diethyl ether. The solid is dried under reduced pressure (10 Pa) at a temperature in the region of 45°C. 1.5 g of N-[(2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine are thus obtained in the form of a white solid melting at 250°C. Mass spectrum EI: m/e 288 (M^+), m/e 201 (base peak).

b) Ethyl (2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate

7.7 cm^3 of triethyl phosphonoacetate are added dropwise, while keeping the temperature below 10°C, to a suspension of 1.6 g of 60% sodium hydride in 60 cm^3 of 1,2-dimethoxyethane under an inert atmosphere and cooled to 0°C, with stirring. The reaction mixture is allowed to warm to a temperature in the region of 20°C and is then stirred for 45 minutes. 5.3 g of 3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydroisoindol-1-one are then added and the mixture is refluxed for 3.5 hours and then cooled to a temperature in the region of 20°C. The reaction mixture is treated with 40 cm^3 of distilled water and then 100 cm^3 of diethyl ether. After separation of the phases by settling, the aqueous phase is extracted twice with 100 cm^3 of diethyl ether. The organic extracts are combined, dried over magnesium sulphate, filtered and then concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 18°C, to give a pale yellow oil, which is purified by chromatography under argon pressure (60 kPa), on a column of silica gel (particle size 15-40 μm), eluting with successive mixtures of cyclohexane/ethyl acetate (60/40 and then 50/50 by volume). The fractions comprising the expected product are combined and concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 30°C. 6.3 g of ethyl (2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate are thus obtained in the form of a pale yellow

oil. (Rf = 0.56, thin layer chromatography on silica gel, eluent: cyclohexane/ethyl acetate (50/50 by volume)).

c) 3-Hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydroisoindol-1-one

3-Hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydroisoindol-1-one is prepared as described in Example 1, starting with 6.5 g of N-isobutylphthalimide in 60 cm^3 of methanol and 1.7 g of potassium borohydride. The reaction mixture is stirred at a temperature in the region of 20°C for 20 hours and is then cooled to a temperature in the region of 0°C, followed by dropwise addition of 50 cm^3 of distilled water. The methanol is then partially evaporated off under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 35°C, and the residue is extracted three times with 60 cm^3 of dichloromethane. The organic extracts are combined, dried over magnesium sulphate, filtered and then concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 25°C to give a pale yellow oil, which is purified by chromatography under argon pressure (60 kPa) on a column of silica gel (particle size 40-63 μm), eluting with a cyclohexane/ethyl acetate mixture (60/40 by volume). The fractions comprising the expected product are combined and concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C. 5.8 g of 3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydroisoindol-1-one are thus obtained in the form of a white solid melting at 82°C.

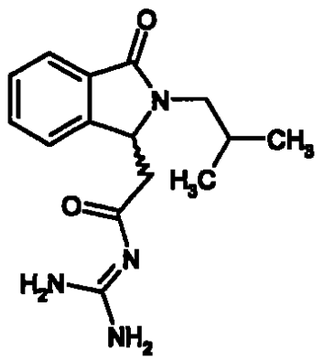
d) N-Isobutylphthalimide

A solution of 3.2 cm^3 of isobutylamine in 3 cm^3 of toluene is added to a suspension of 5.2 g of phthalic anhydride in 50 cm^3 of toluene, with stirring. The reaction mixture is heated at a temperature in the region of 60°C for 1 hour, and then at a temperature in the region of 100°C for 2 hours. Dean-Stark apparatus is then installed on the reactor and the reaction mixture is heated at a temperature in the region of 130°C for 2 hours, after which it is cooled to a temperature in the region of 20°C. The reaction mixture is concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C. The residue is taken up in 50 cm^3 of saturated sodium bicarbonate solution and extracted twice with 75 cm^3 of dichloromethane. The organic extracts are

combined, dried over magnesium sulphate, filtered and then concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 20°C. 6.5 g of N-isobutylphthalimide are thus obtained in the form of a white solid melting at 92°C.

Example 3:

a) (-)-N-[2-(2-Isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine



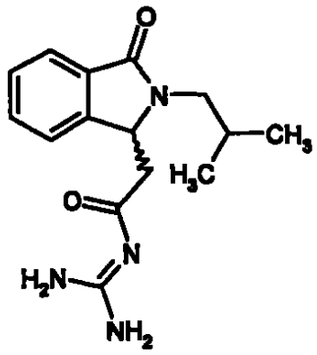
(-)-N-[(2-Isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-y)acetyl]guanidine is prepared as described in Example 1, starting with 2.6 g of potassium tert-butoxide, 2.6 g of guanidinium chloride and 1.25 g of ethyl (-)-(2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-y)acetate. The reaction mixture is stirred at a temperature in the region of 20°C for 40 hours and is then filtered. The filtrate is taken up in 80 cm^3 of water and 120 cm^3 of ethyl acetate. After separation of the phases by settling, the organic phase is separated out and the aqueous phase is extracted with twice 120 cm^3 of ethyl acetate. The organic extracts are combined, dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated to dryness under reduced pressure (0.6 kPa) at a temperature in the region of 40°C. The evaporation residue is taken up in 30 cm^3 of diethyl ether and the precipitate formed is filtered off and then washed three times with 5 cm^3 of diethyl ether. The solid is dried under reduced pressure (10 Pa) at a temperature in the region of 45°C. 0.75 g of (-)-N-[(2-Isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine is thus obtained in the form of an off-white solid melting at 264°C. (α_D^{20} = -10.2° ± 0.6 in methanol at 0.5%). Mass spectrum EI: m/e 288 (M^+), m/e 245, m/e 201, m/e 132.

b) Ethyl (-)-(2-Isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate and ethyl (+)-(2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate

Ethyl (-)-(2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate and ethyl (+)-(2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate are obtained by resolution of 3.0 g of ethyl (2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate by HPLC chromatography on a 10 μm WHELK-01SS chiral column, eluting successively with heptane/isopropanol (90/10 by volume) and then heptane/ethanol (90/10 and then 50/50 by volume) mixtures. The fractions comprising the first enantiomer are combined and concentrated under reduced pressure (1 kPa) at a temperature in the region of 40°C. The residue is dried under reduced pressure (3 kPa) at a temperature in the region of 40°C. 1.3 g of ethyl (-)-(2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate are thus obtained in the form of a viscous pale ochre-coloured oil (α_D^{20} = -16.2° ± 0.6° in DMSO at 0.5%). The fractions comprising the second enantiomer are combined and concentrated under reduced pressure (1 kPa) at a temperature in the region of 40°C. The residue is dried under reduced pressure (3 kPa) at a temperature in the region of 40°C. 1.0 g of ethyl (+)-(2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate is thus obtained in the form of a viscous pale yellow oil (α_D^{20} = -15.1°± 0.7° in DMSO at 0.5%). Ethyl (2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate is described in Example 2.

Example 4:

(+)-N-[2-(2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine

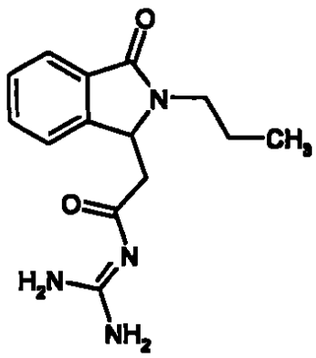


(+)-N-[(2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine is prepared as described in Example 1, starting with 2.0 g of potassium tert-butoxide, 2.1 g of guanidinium chloride and 1.0 g of ethyl (+)-(2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate. The reaction mixture is stirred at a temperature in the region of 20°C for

40 hours and is then filtered. The filtrate is taken up in 70 cm^3 of water and 100 cm^3 of ethyl acetate. After separation of the phases by settling, the organic phase is separated out and the aqueous phase is extracted with twice 100 cm^3 of ethyl acetate. The organic extracts are combined, dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated to dryness under reduced pressure (0.6 kPa) at a temperature in the region of 40°C. The evaporation residue is taken up in 30 cm^3 of diethyl ether and the precipitate formed is filtered off and then washed three times with 5 cm^3 of diethyl ether. The solid is dried under reduced pressure (10 Pa) at a temperature in the region of 45°C. 0.56 g of (+)-N-[(2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]-guanidine is thus obtained, in the form of an orange-yellow solid melting at 264°C. (α_D^{20} = +13.9° ± 0.6° in methanol at 0.5%). Ethyl (+)-(2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate is described in Example 3. Mass spectrum DCI: m/e 289 $(M+H)^+$.

Example 5:

a) N-[2-(3-Oxo-2-propyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine



N-[(3-Oxo-2-propyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine is prepared as described in Example 1, starting with 3.9 g of potassium tert-butoxide, 3.3 g of guanidinium chloride and 1.8 g of ethyl (3-oxo-2-propyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate. The reaction mixture is stirred at a temperature in the region of 20°C for 1 hour, followed by addition of 60 cm^3 of water. The aqueous phase is extracted with 3 times 50 cm^3 of ethyl acetate and is then concentrated to dryness under reduced pressure (0.6 kPa) at a temperature in the region of 45°C. The residue is taken up in water, triturated and filtered. The solid is taken up in methanol and the solvent is then

evaporated to dryness under reduced pressure (0.6 kPa) at a temperature in the region of 45°C. 0.6 g of N-[(3-oxo-2-propyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]-guanidine is thus obtained in the form of a pale yellow cottony solid melting at 229°C. Mass spectrum EI: m/e 274 (M^+), m/e 187, m/e 86 (base peak).

b) Ethyl (3-oxo-2-propyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate

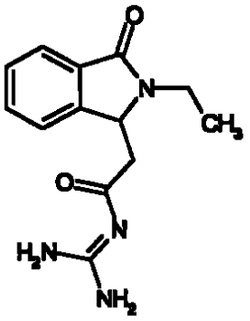
Ethyl (3-oxo-2-propyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate is prepared as described in Example 2, starting with 0.8 g of 60% sodium hydride in 20 cm^3 of 1,2-dimethoxyethane, 4.0 cm^3 of triethyl phosphonoacetate and 1.9 g of 3-hydroxy-2-propyl-2,3-dihydroisoindol-1-one. The crude product is purified by chromatography under argon pressure (60 kPa) on a column of silica gel (particle size 15-40 µm), eluting with a mixture of cyclohexane/ethyl acetate (50/50 by volume). The fractions comprising the expected product are combined and concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 30°C. 1.9 g of ethyl (3-oxo-2-propyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate are thus obtained in the form of a yellow oil. (Rf = 0.7, thin layer chromatography on silica gel, eluent: cyclohexane/ethyl acetate (30/70 by volume)).

c) 3-Hydroxy-2-propyl-2,3-dihydroisoindol-1-one

3-Hydroxy-2-propyl-2,3-dihydroisoindol-1-one is prepared as described in Example 1, starting with 1.5 g of N-propylphthalimide in 25 cm^3 of methanol and 0.48 g of potassium borohydride. The reaction mixture is stirred at a temperature in the region of 20°C for 20 hours and is then cooled to a temperature in the region of 0°C and distilled water is added dropwise. The methanol is then partially evaporated off under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 35°C and the residue is cooled to 0°C. The precipitate obtained is filtered off and then washed with cold water. The solid is taken up in dichloromethane and the solvent is then evaporated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 35°C. 1.0 g of 3-hydroxy-2-propyl-2,3-dihydroisoindol-1-one is thus obtained in the form of a beige-coloured powder. (Rf = 0.6, thin layer chromatography on silica gel, eluent: cyclohexane/ethyl acetate (30/70 by volume)).

Example 6:

a) N-[2-(2-Ethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine



N-[(2-Ethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine is prepared as described in Example 1, starting with 4.3 g of potassium tert-butoxide, 3.7 g of guanidinium chloride and 1.9 g of ethyl (2-ethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate. The reaction mixture is stirred at a temperature in the region of 20°C for 20 hours, followed by addition of 60 cm^3 of water. The aqueous phase is extracted with 3 times 50 cm^3 of ethyl acetate and is then concentrated to dryness under reduced pressure (0.6 kPa) at a temperature in the region of 45°C. The residue is taken up in water, triturated and filtered. The solid is taken up in methanol and the solvent is then evaporated to dryness under reduced pressure (0.6 kPa) at a temperature in the region of 45°C. 0.56 g of N-[(2-ethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]-guanidine is thus obtained in the form of an off-white solid melting at 223°C. Mass spectrum EI: m/e 260 (M^+), m/e 173, m/e 160, m/e 132.

b) Ethyl (2-ethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate

Ethyl (2-ethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate is prepared as described in Example 2, starting with 0.6 g of 60% sodium hydride in 20 cm^3 of 1,2-dimethoxyethane, 3.2 cm^3 of triethyl phosphonoacetate and 1.8 g of 3-hydroxy-2-ethyl-2,3-dihydroisoindol-1-one. The crude product is purified by chromatography under argon pressure (60 kPa) on a column of silica gel (particle size 15-40 µm), eluting with a cyclohexane/ethyl acetate mixture (50/50 by volume). The fractions comprising the expected product are combined and concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 30°C. 2.0 g of ethyl (2-ethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate are thus obtained in the form of a pale yellow oil. (Rf =

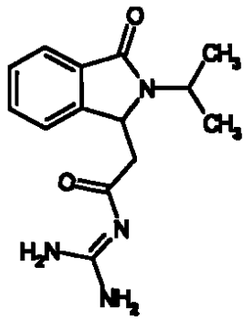
0.7, thin layer chromatography on silica gel, eluent: dichloromethane/methanol (90/10 by volume)).

c) 3-Hydroxy-2-ethyl-2,3-dihydroisoindol-1-one

3-Hydroxy-2-ethyl-2,3-dihydroisoindol-1-one is prepared as described in Example 1, starting with 4.0 g of N-ethylphthalimide in 20 cm^3 of methanol and 1.2 g of potassium borohydride. The reaction mixture is stirred at a temperature in the region of 20°C for 20 hours and is then cooled to a temperature in the region of 0°C and distilled water is added dropwise. The precipitate obtained is filtered off and then washed with cold water. The methanol is then partially evaporated from the filtrate under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 35°C, and the residue is cooled to 0°C. The second precipitate thus obtained is filtered off and then washed with cold water. The two fractions of solid are dried under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 35°C. 1.9 g of 3-hydroxy-2-ethyl-2,3-dihydroisoindol-1-one are thus obtained in the form of a flaky white powder. (Rf = 0.5, thin layer chromatography on silica gel, eluent: cyclohexane/ethyl acetate (30/70 by volume)).

Example 7:

N-[2-(2-Isopropyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine



N-[(2-Isopropyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine is prepared as described in Example 1, starting with 1.5 g of potassium tert-butoxide, 1.3 g of guanidinium chloride and 0.7 g of ethyl (2-isopropyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate. The reaction mixture is stirred at a temperature in the region of 20°C for 20 hours, followed by addition of 30 cm^3 of water. The aqueous phase is extracted with 3 times 50 cm^3 of ethyl acetate and is then concentrated to dryness under

reduced pressure (0.6 kPa) at a temperature in the region of 45°C. The residue is taken up in water, triturated and filtered. The solid is taken up in a mixture of dichloromethane/methanol (90/10 by volume) and filtered, and the filtrate is purified by chromatography under argon pressure (60 kPa), on a column of silica gel (particle size 15-40 µm), eluting with a dichloromethane/methanol mixture (90/10 by volume). The fractions comprising the expected product are combined and concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C. 0.05 g of N-[(2-isopropyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine is thus obtained in the form of a white solid. Mass spectrum EI: m/e 274 (M^+), m/e 187, m/e 132. Infrared spectrum (KBr): 3412; 1974; 1667; 1603; 1531; 1367 and 698 cm^{-1}.

b) Ethyl (2-isopropyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate

Ethyl (2-isopropyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate is prepared as described in Example 2, starting with 0.63 g of 60% sodium hydride in 20 cm^3 of 1,2-dimethoxyethane, 3.1 cm^3 of triethyl phosphonoacetate and 2.0 g of 3-hydroxy-2-isopropyl-2,3-dihydroisoindol-1-one. The crude product is purified by chromatography under argon pressure (60 kPa) on a column of silica gel (particle size 15-40 µm), eluting with a cyclohexane/ethyl acetate mixture (60/40 by volume). The fractions comprising the expected product are combined and concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 30°C. 0.84 g of ethyl (2-isopropyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate is thus obtained in the form of a pale yellow oil. (Rf = 0.7, thin layer chromatography on silica gel, eluent: dichloromethane/methanol (90/10 by volume)).

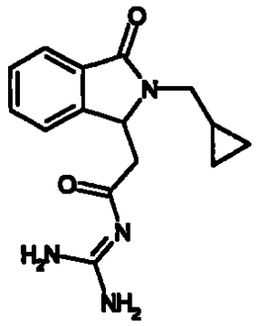
c) 3-Hydroxy-2-isopropyl-2,3-dihydroisoindol-1-one

3-Hydroxy-2-isopropyl-2,3-dihydroisoindol-1-one is prepared as described in Example 1, starting with 4.0 g of N-isopropylphthalimide in 20 cm^3 of methanol and 1.1 g of potassium borohydride. The reaction mixture is stirred at a temperature in the region of 20°C for 20 hours and is then cooled to a temperature in the region of 0°C and distilled water is added dropwise. The solvent is then evaporated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 35°C. 6.1 g of 3-hydroxy-2-isopropyl-2,3-dihydroisoindol-1-one are thus obtained in the form of a white wax. (Rf =

0.65, thin layer chromatography on silica gel, eluent: cyclohexane/ethyl acetate (30/70 by volume)).

Example 8:

a) N-[2-(2-Cyclopropylmethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine



N-[(2-Cyclopropylmethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine is prepared as described in Example 1, starting with 2.9 g of potassium tert-butoxide, 2.5 g of guanidinium chloride and 1.5 g of ethyl (2-cyclopropylmethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate. The reaction mixture is stirred at a temperature in the region of 20°C for 20 hours, followed by addition of 20 cm^3 of water. The aqueous phase is extracted with 3 times 100 cm^3 of ethyl acetate. The organic extracts are combined and then concentrated to dryness under reduced pressure (0.6 kPa) at a temperature in the region of 35°C. The residue is taken up in water, triturated, filtered off and then dried in a desiccator. 1.2 g of N-[(2-cyclopropylmethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine are thus obtained in the form of an off-white powder melting at 229°C. Mass spectrum: DCI: m/e 287 $(M+H)^+$.

b) Ethyl (2-cyclopropylmethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate

Ethyl (2-cyclopropylmethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate is prepared as described in Example 2, starting with 0.61 g of 60% sodium hydride in 20 cm^3 of 1,2-dimethoxyethane, 3.0 cm^3 of triethyl phosphonoacetate and 1.55 g of 3-hydroxy-2-cyclopropylmethyl-2,3-dihydroisoindol-1-one. The crude product is purified by chromatography under argon pressure (60 kPa) on a column of silica gel (particle size 15-40 µm), eluting with a mixture of cyclohexane/ethyl acetate (70/30 by volume). The fractions comprising the expected product are combined and concentrated to dryness

under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 30°C. 1.45 g of ethyl (2-cyclopropylmethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate are thus obtained in the form of a colourless oil (Rf = 0.52, thin layer chromatography on silica gel, eluent: cyclohexane/ethyl acetate (50/50 by volume)).

c) 3-Hydroxy-2-cyclopropylmethyl-2,3-dihydroisoindol-1-one

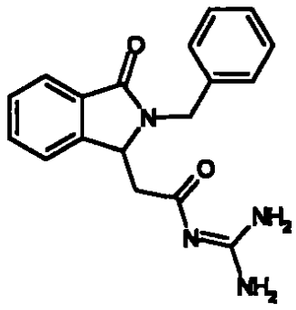
3-Hydroxy-2-cyclopropylmethyl-2,3-dihydroisoindol-1-one is prepared as described in Example 1, starting with 4.3 g of N-cyclopropylmethylphthalimide in 40 cm^3 of methanol and 1.2 g of potassium borohydride. The reaction mixture is stirred at a temperature in the region of 20°C for 20 hours and is then cooled to a temperature in the region of 0°C and distilled water is added dropwise. The precipitate obtained is filtered off and the solid obtained is then taken up in dichloromethane and concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C. 4.1 g of 3-hydroxy-2-cyclopropylmethyl-2,3-dihydroisoindol-1-one are thus obtained in the form of a white powder (Rf = 0.38, thin layer chromatography on silica gel, eluent: cyclohexane/ethyl acetate (50/50 by volume)).

d) N-Cyclopropylmethylphthalimide

N-Cyclopropylmethylphthalimide is prepared as described in Example 2, starting with 4 g of phthalic anhydride, 2.3 cm^3 of cyclopropylmethylamine and a catalytic amount of para-toluenesulphonic acid in 40 cm^3 of toluene. The reaction mixture is heated at a temperature in the region of 140°C for 2 hours and is then cooled to a temperature in the region of 20°C and stirred for 16 hours. The reaction mixture is concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C. The residue is taken up in dichloromethane and washed twice with saturated aqueous sodium bicarbonate solution. The organic phase is separated out after settling of the phases, dried over magnesium sulphate, filtered and then concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C. 4.3 g of N-cyclopropylmethylphthalimide are thus obtained in the form of a cottony white solid (Rf = 0.46, thin layer chromatography on silica gel, eluent: cyclohexane/ethyl acetate (40/60 by volume)).

Example 9:

a) N-[2-(2-Benzyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine



0.22 g of sodium is added to 20 cm^3 of absolute ethanol under an inert atmosphere. After the sodium has totally disappeared, 0.94 g of guanidinium chloride is added. The reaction mixture is stirred under an inert atmosphere at a temperature in the region of 20°C for 1 hour, followed by addition of a solution of 2 g of ethyl (2-benzyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate in 5 cm^3 of absolute ethanol. The reaction mixture is stirred at a temperature in the region of 20°C for 18 hours and is then concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C. The residue is taken up in a mixture of 10 cm^3 of water and 30 cm^3 of diethyl ether and is then stirred at a temperature in the region of 0°C for 15 minutes. The precipitate obtained is filtered off, washed with twice 10 cm^3 of ice-cold water and then dried in a desiccator under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 20°C. 1.2 g of N-[(2-benzyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine are thus obtained in the form of a white powder melting at 222-225°C. Infrared spectrum (KBr) 3488; 3410; 3344; 1662; 1621; 1521; 1382 and 704 cm^{-1}.

b) Ethyl (2-benzyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate

Ethyl (2-benzyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate is prepared as described in Example 2, starting with 3.2 g of 60% sodium hydride in 200 cm^3 of 1,2-dimethoxyethane, 16.4 cm^3 of triethyl phosphonoacetate and 9.5 g of 3-hydroxy-2-benzyl-2,3-dihydroisoindol-1-one. The mixture is refluxed for 18 hours and is then cooled to a temperature in the region of 20°C. The reaction mixture is treated with 100 cm^3 of water and then with 100 cm^3 of ethyl acetate. After separation of the phases by settling, the aqueous phase is extracted twice with 100 cm^3 of ethyl

acetate. The organic extracts are combined, washed with 50 cm^3 of brine, dried over magnesium sulphate, filtered and then concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C. The residue is purified by chromatography under argon pressure (60 kPa) on a column of silica gel (particle size 15-40 µm), eluting with successive mixtures of cyclohexane/ethyl acetate (75/25 and then 67/33 by volume). The fractions comprising the expected product are combined and concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C. 8.7 g of ethyl (2-benzyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate are thus obtained in the form of a viscous yellow oil. (Rf = 0.35, thin layer chromatography on silica gel, eluent: cyclohexane/ethyl acetate (75/25 by volume)).

c) 3-Hydroxy-2-benzyl-2,3-dihydroisoindol-1-one

3-Hydroxy-2-benzyl-2,3-dihydroisoindol-1-one is prepared as described in Example 1, starting with 10.2 g of N-benzylphthalimide in 100 cm^3 of methanol and 2.6 g of potassium borohydride. The reaction mixture is stirred at a temperature in the region of 20°C for 20 hours and is then cooled to a temperature in the region of 0°C and 50 cm^3 of distilled water are added dropwise. The methanol is then partially evaporated off under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C, followed by addition of a further 50 cm^3 of distilled water. The aqueous phase is extracted 3 times with 50 cm^3 of ethyl acetate. The organic extracts are combined, washed with 50 cm^3 of brine, dried over magnesium sulphate, filtered and then concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C. The residue is dried in a desiccator under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 20°C. 9.5 g of 3-hydroxy-2-benzyl-2,3-dihydroisoindol-1-one are thus obtained in the form of a white powder. (Rf = 0.20, thin layer chromatography on silica gel, eluent: cyclohexane/ethyl acetate (75/25 by volume)).

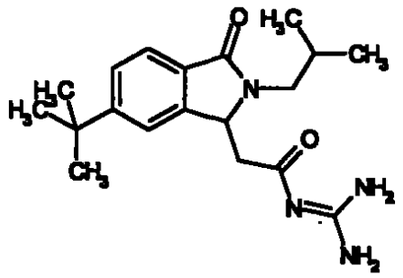
d) N-Benzylphthalimide

N-Benzylphthalimide is prepared as described in Example 2, starting with 10 g of phthalic anhydride, 7.3 cm^3 of benzylamine and a catalytic amount of para-toluene-sulphonic acid in 100 cm^3 of toluene. The reaction mixture is heated at a temperature

In the region of 140°C for 3 hours and is then cooled to a temperature in the region of 20°C. The reaction mixture is taken up in 100 cm^3 of saturated aqueous sodium bicarbonate solution and the aqueous phase is extracted twice with 100 cm^3 of ethyl acetate. The organic extracts are combined, washed with 50 cm^3 of brine, dried over magnesium sulphate, filtered and then concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C. The residue is dried in a desiccator under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 20°C. 10.3 g of N-benzylphthalimide are thus obtained in the form of a white powder. (Rf = 0.44, thin layer chromatography on silica gel, eluent: cyclohexane/ethyl acetate (75/25 by volume)).

Example 10:

a) N-[2-(6-tert-Butyl-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine



N-[(6-tert-Butyl-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine is prepared as described in Example 9, starting with 20 cm^3 of absolute ethanol, 0.37 g of sodium, 1.56 g of guanidinium chloride and 3.53 g of ethyl (6-tert-butyl-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate in 10 cm^3 of absolute ethanol. The reaction mixture is stirred at a temperature in the region of 20°C for 16 hours and is then concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C. The residue is taken up in a mixture of 15 cm^3 of water and 45 cm^3 of diethyl ether and then stirred at a temperature in the region of 0°C for 2 hours. The precipitate obtained is filtered off, washed with twice 10 cm^3 of ice-cold water and then dried in a desiccator under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 20°C. 2.5 g of N-[(6-tert-butyl-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine are thus obtained in the form of a brown powder melting at 214-215°C. Mass spectrum: DCI: m/e 345 $(M+H)^+$.

b) Ethyl (5-tert-butyl-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate and ethyl (6-tert-butyl-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate

Ethyl (5-tert-butyl-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate and ethyl (6-tert-butyl-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate are prepared as described in Example 2, starting with 2.9 g of 60% sodium hydride in 200 cm^3 of 1,2-dimethoxyethane, 15.2 cm^3 of triethyl phosphonoacetate and 9.6 g of a mixture of 5-tert-butyl-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydroisoindol-1-one and 6-tert-butyl-3-hydoxy-2-isobutyl-2,3-dihydroisoindol-1-one. The mixture is refluxed for 18 hours and then cooled to a temperature in the region of 20°C. The reaction mixture is treated with 110 cm^3 of water and then 100 cm^3 of ethyl acetate. After separation of the phases by settling, the aqueous phase is extracted twice with 100 cm^3 of ethyl acetate. The organic extracts are combined, washed with 100 cm^3 of brine, dried over magnesium sulphate, filtered and then concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C. The residue is separated out by HPLC chromatography on a 10 µm WHELK-01SS chiral column, eluting successively with heptane/isopropanol mixtures (90/10 and then 50/50 by volume). The fractions comprising the first regioisomer are combined and concentrated under reduced pressure (1 kPa) at a temperature in the region of 40°C. The residue is dried under reduced pressure (3 kPa) at a temperature in the region of 40°C. 1.81 g of ethyl (5-tert-butyl-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate are thus obtained in the form of a viscous grey oil (Rf = 0.43, thin layer chromatography on silica gel, eluent: cyclohexane/ethyl acetate (75/25 by volume)). The fractions comprising the second regioisomer are combined and concentrated under reduced pressure (1 kPa) at a temperature in the region of 40°C. The residue is dried under reduced pressure (3 kPa) at a temperature in the region of 40°C. 3.53 g of ethyl (6-tert-butyl-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate are thus obtained in the form of a viscous grey oil. (Rf = 0.38, thin layer chromatography on silica gel, eluent: cyclohexane/ethyl acetate (75/25 by volume)).

c) 5-tert-Butyl-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydroisoindol-1-one and 6-tert-butyl-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydroisoindol-1-one

5-tert-Butyl-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydroisoindol-1-one and 6-tert-butyl-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydroisoindol-1-one are prepared as described in Example 1, starting with 10.4 g of 4-tert-butyl-N-isobutylphthalimide in 60 cm^3 of methanol and 2.3 g of potassium borohydride. The reaction mixture is stirred at a temperature in the region of 20°C for 19 hours and is then cooled to a temperature in the region of 0°C and 50 cm^3 of distilled water are added dropwise. The methanol is then partially evaporated off under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C, followed by addition of a further 50 cm^3 of distilled water. The aqueous phase is extracted twice with 100 cm^3 of ethyl acetate. The organic extracts are combined, washed with 50 cm^3 of brine, dried over magnesium sulphate, filtered and then concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C. The residue is dried in a desiccator under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 20°C. 9.9 g of a mixture of 5-tert-Butyl-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydroisoindol-1-one and 6-tert-butyl-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydroisoindol-1-one are thus obtained in the form of a yellow foam (Rf = 0.26 and 0.30 unassigned, thin layer chromatography on silica gel, eluent: cyclohexane/ethyl acetate (75/25 by volume)).

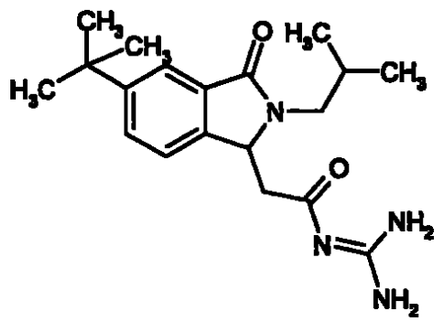
d) 4-tert-Butyl-N-isobutylphthalimide

4-tert-Butyl-N-isobutylphthalimide is prepared as described in Example 2, starting with 10 g of 4-tert-butylphthalic anhydride and 4.9 cm^3 of isobutylamine in 100 cm^3 of toluene. The reaction mixture is heated at a temperature in the region of 75°C for 10 minutes, followed by addition of a catalytic amount of para-toluenesulphonic acid and the mixture is heated at a temperature in the region of 140°C for 3 hours. After cooling to a temperature in the region of 60°C, the reaction mixture is concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa). The residue is taken up in a mixture of 50 cm^3 of water and 30 cm^3 of saturated aqueous sodium bicarbonate solution and the aqueous phase is extracted twice with 200 cm^3 of dichloromethane. The organic extracts are combined, washed with 50 cm^3 of brine, dried over magnesium sulphate, filtered and then concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C. The residue is dried in a desiccator under reduced pressure (2 kPa) at

a temperature in the region of 20°C. 10.4 g of 4-tert-butyl-N-isobutylphthalimide are thus obtained in the form of a viscous yellow oil. (Rf = 0.75, thin layer chromatography on silica gel, eluent: cyclohexane/ethyl acetate (75/25 by volume)).

Example 11:

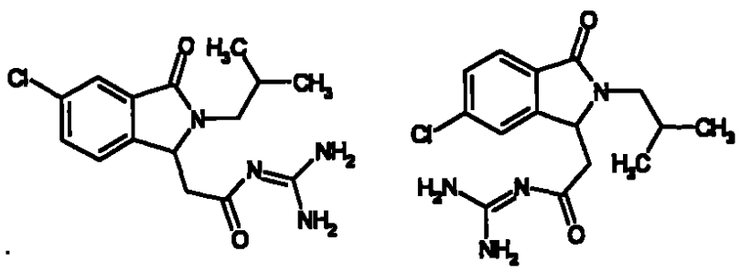
N-[2-(5-tert-Butyl-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine



N-[(5-tert-Butyl-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine is prepared as described in Example 9, starting with 10 cm^3 of absolute ethanol, 0.19 g of sodium, 0.80 g of guanidinium chloride and 1.81 g of ethyl (5-tert-butyl-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate in 10 cm^3 of absolute ethanol. The reaction mixture is stirred at a temperature in the region of 20°C for 18 hours and is then concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C. The residue is taken up in a mixture of 10 cm^3 of water and 30 cm^3 of diethyl ether and then stirred at a temperature in the region of 0°C for 1 hour. The precipitate obtained is filtered off, washed with twice 10 cm^3 of ice-cold water and then dried in a desiccator under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 20°C. 1.1 g of N-[(5-tert-butyl-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine are thus obtained in the form of a white powder melting at 262-263°C. Ethyl (5-tert-butyl-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate is described in Example 10. (Analysis: C19 H28 N4 O2; % calculated C: 66.25, H: 8.19, N: 16.27, O: 9.29 % found C: 66.13, H: 8.50, N: 16.12).

Example 12:

a) N-[2-(5-Chloro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine and N-[(6-Chloro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine



N-[(5-Chloro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine and N-[(6-chloro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine are prepared as described in Example 9, starting with 20 cm^3 of absolute ethanol, 0.35 g of sodium, 1.46 g of guanidinium chloride and 3.1 g of ethyl (5-chloro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate and ethyl (6-chloro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate in 15 cm^3 of absolute ethanol. The reaction mixture is stirred at a temperature in the region of 20°C for 18 hours and is then concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C. The residue is taken up in a mixture of 15 cm^3 of water and 45 cm^3 of diethyl ether and then stirred at a temperature in the region of 0°C for 4 hours. The precipitate obtained is filtered off, washed with twice 20 cm^3 of ice-cold water and then dried in a desiccator under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 20°C. 1 g of N-[(5-chloro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine and N-[(6-chloro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine is thus obtained in the form of a white powder. (Analysis: C15 H19 Cl N4 O2, % calculated C: 55.81, H: 5.93, Cl: 10.98, N: 17.36, O: 9.91 % found C: 55.67, H: 6.18, Cl: 11.32, N: 17.05). Mass spectrum: DCI: m/e 323 $(M+H)^+$.

b) Ethyl (5-chloro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate and ethyl (6-chloro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate

Ethyl (5-chloro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate and ethyl (6-chloro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate are prepared as described in Example 2, starting with 4 g of 60% sodium hydride in 200 cm^3 of 1,2-dimethoxyethane, 20.3 cm^3 of triethyl phosphonoacetate and 12 g of 5-chloro-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydroisoindol-1-one and 6-chloro-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydroisoindol-1-one. The mixture is refluxed for 18 hours and is then cooled to a

temperature in the region of 20°C. The reaction mixture is treated with 200 cm^3 of water and then with 100 cm^3 of ethyl acetate. After separation of the phases by settling, the aqueous phase is extracted twice with 200 cm^3 of ethyl acetate. The organic extracts are combined, washed with 100 cm^3 of brine, dried over magnesium sulphate, filtered and then concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C. The residue is purified by chromatography under argon pressure (60 kPa) on a cartridge of silica gel (particle size 32-63 µm), eluting with successive mixtures of cyclohexane/ethyl acetate (90/10 and then 80/20 by volume). The fractions comprising the expected product are combined and concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C. 3.1 g of ethyl (5-chloro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate and ethyl (6-chloro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate are thus obtained in the form of a viscous yellow oil. (Rf = 0.34, thin layer chromatography on silica gel, eluent: cyclohexane/ethyl acetate (75/25 by volume)).

c) 5-Chloro-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydroisoindol-1-one and 6-chloro-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydroisoindol-1-one

5-Chloro-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydroisoindol-1-one and 6-chloro-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydroisoindol-1-one are prepared as described in Example 1, starting with 12 g of 4-chloro-N-isobutylphthalimide in 100 cm^3 of methanol and 3 g of potassium borohydride. The reaction mixture is stirred at a temperature in the region of 20°C for 20 hours and is then cooled to a temperature in the region of 0°C and 100 cm^3 of distilled water are added dropwise. The methanol is then partially evaporated off under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C. The aqueous phase is extracted twice with 150 cm^3 of ethyl acetate. The organic extracts are combined, washed with 50 cm^3 of brine, dried over magnesium sulphate, filtered and then concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C. The residue is dried in a desiccator under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 20°C. 12 g of 5-chloro-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydroisoindol-1-one and 6-chloro-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydroisoindol-1-one are thus obtained in the form of a white powder. (Rf = 0.15, thin

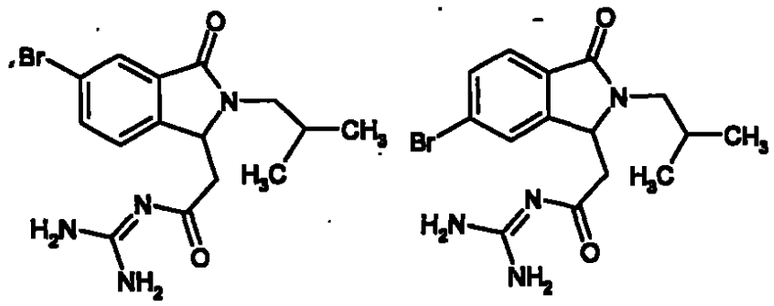
layer chromatography on silica gel, eluent: cyclohexane/ethyl acetate (75/25 by volume)).

d) 4-Chloro-N-isobutylphthalimide

4-Chloro-N-isobutylphthalimide is prepared as described in Example 2, starting with 10 g of 4-chlorophthalic anhydride, 5.4 cm^3 of isobutylamine and a catalytic amount of para-toluenesulphonic acid in 100 cm^3 of toluene. The reaction mixture is heated at a temperature in the region of 140°C for 16 hours and is then cooled to a temperature in the region of 20°C. The reaction mixture is taken up in 100 cm^3 of saturated aqueous sodium bicarbonate solution and the aqueous phase is extracted twice with 100 cm^3 of ethyl acetate. The organic extracts are combined, washed with 50 cm^3 of brine, dried over magnesium sulphate, filtered and then concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C. The residue is dried in a desiccator under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 20°C. 12 g of 4-chloro-N-isobutylphthalimide are thus obtained in the form of a white powder. (Rf = 0.85, thin layer chromatography on silica gel, eluent: cyclohexane/ethyl acetate (75/25 by volume)).

Example 13:

a) N-[2-(5-Bromo-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine and N-[(6-Bromo-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine



N-[(5-Bromo-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine and N-[(6-bromo-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine are prepared as described in Example 9, starting with 30 cm^3 of absolute ethanol, 0.36 g of sodium, 1.5 g of guanidinium chloride and 3.7 g of ethyl (5-bromo-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-

1H-isoindol-1-yl)acetate and ethyl (6-bromo-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate in 20 cm^3 of absolute ethanol. The reaction mixture is stirred at a temperature in the region of 20°C for 16 hours and is then concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C. The residue is taken up in a mixture of 100 cm^3 of water and 200 cm^3 of ethyl acetate. The organic phase is washed with 100 cm^3 of water and then with 150 cm^3 of saturated sodium chloride solution. This organic phase is dried over magnesium sulphate and concentrated under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C. A white solid is thus obtained, which is then taken up again and stirred in a mixture of 15 cm^3 of water and 50 cm^3 of diethyl ether for 1.5 hours at a temperature in the region of 20°C. The white solid thus obtained is filtered off, washed with twice 50 cm^3 of diethyl ether and dried in a desiccator under reduced pressure (2 Pa) at a temperature in the region of 35°C. 0.92 g of N-[(5-bromo-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine and N-[(6-bromo-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine are thus obtained in the form of a white powder. (Analysis: C15 H19 Br N4 O2, % calculated C: 49.06, H: 5.21, Br: 21.76, N: 15.26, O: 8.71 % found C: 48.97, H: 5.34, Cl: 14.72, N: 21.52). Mass spectrum: EI: m/e 366 (M^+), m/e 279, m/e 86 (base peak).

b) Ethyl (5-bromo-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate and ethyl (6-bromo-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate

Ethyl (5-bromo-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate and ethyl (6-bromo-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate are prepared as described in Example 2, starting with 5.0 g of 60% sodium hydride in 250 cm^3 of 1,2-dimethoxyethane, 24.8 cm^3 of triethyl phosphonoacetate and 23.7 g of 5-bromo-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydroisoindol-1-one and 6-bromo-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydroisoindol-1-one. The mixture is refluxed for 4 hours and then cooled to a temperature in the region of 20°C. The reaction mixture is treated with 300 cm^3 of water and the mixture is then extracted with 3 times 250 cm^3 of diethyl ether. The organic extracts are combined, washed with 300 cm^3 of saturated brine, dried over magnesium sulphate, filtered and then concentrated to dryness under reduced

pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C. The residue is purified by chromatography under argon pressure (80 kPa), on a column of silica gel (particle size 32-63 µm), eluting with successive mixtures of cyclohexane/ethyl acetate (95/5 by volume), cyclohexane/methanol (90/10) and cyclohexane/ethyl acetate (80/20). The fractions comprising the expected product are combined and concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C. 3.72 g of ethyl (5-bromo-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate and ethyl (6-bromo-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate are thus obtained in the form of a colourless oil. (Rf = 0.70, thin layer chromatography on silica gel, eluent: cyclohexane/ethyl acetate (50/50 by volume)).

c) 5-Bromo-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydroisoindol-1-one and 6-bromo-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydroisoindol-1-one

5-Bromo-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydroisoindol-1-one and 6-bromo-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydroisoindol-1-one are prepared as described in Example 1, starting with 23.6 g of 4-bromo-N-isobutylphthalimide in 200 cm^3 of methanol and 4.5 g of potassium borohydride. The reaction mixture is stirred at a temperature in the region of 20°C for 16 hours and is then cooled to a temperature in the region of 0°C and 175 cm^3 of distilled water are added dropwise. The methanol is then partially evaporated off under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C. The aqueous phase is extracted 3 times with 200 cm^3 of ethyl acetate. The organic extracts are combined, dried over magnesium sulphate, filtered and then concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C. 23.7 g of 5-bromo-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydroisoindol-1-one and 6-bromo-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydroisoindol-1-one are thus obtained in the form of a white powder (Rf = 0.79, thin layer chromatography on silica gel, eluent: cyclohexane/ethyl acetate (50/50 by volume)).

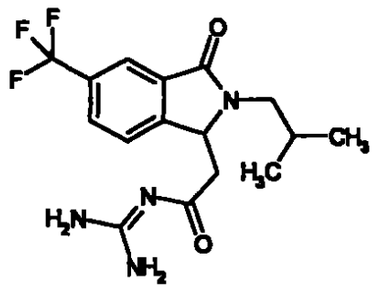
d) 4-Bromo-N-isobutylphthalimide

4-Bromo-N-isobutylphthalimide is prepared as described in Example 2, starting with 20 g of 4-bromophthalic anhydride, 9.2 cm^3 of isobutylamine and a catalytic amount of para-toluenesulphonic acid in 200 cm^3 of toluene. The reaction mixture is heated at a

temperature in the region of 140°C for 6 hours and is then cooled to a temperature in the region of 20°C. The reaction mixture is concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C, and the residue is then taken up in 350 cm^3 of ethyl acetate and 300 cm^3 of saturated sodium hydrogencarbonate solution. The aqueous phase is separated out after settling has taken place and then extracted twice with 350 cm^3 of ethyl acetate. The combined organic extracts are washed with 300 cm^3 of saturated brine, dried over magnesium sulphate, filtered and then concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C. 23.6 g of 4-bromo-N-isobutylphthalimide are thus obtained in the form of a white powder (Rf = 0.91, thin layer chromatography on silica gel, eluent: cyclohexane/ethyl acetate (50/50 by volume)).

Example 14:

N-[2-(2-Isobutyl-3-oxo-5-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetyl]-guanidine

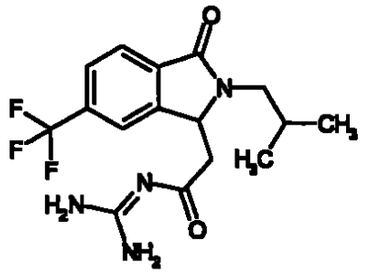


N-[2-(2-Isobutyl-3-oxo-5-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetyl]-guanidine is prepared as described in Example 9, starting with 10 cm^3 of absolute ethanol, 0.19 g of sodium, 0.78 g of guanidinium chloride and 1.86 g of ethyl (5-trifluoromethyl-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihyrdo-1H-isoindol-1-yl)acetate in 10 cm^3 of absolute ethanol. The reaction mixture is stirred at a temperature in the region of 20°C for 16 hours and is then concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C. The residue is then taken up in a mixture of 5 cm^3 of water and 15 cm^3 of diethyl ether and then concentrated to dryness again under the same conditions. The residue is taken up in 100 cm^3 of ethyl acetate and the organic phase is washed with twice 60 cm^3 of aqueous 1N sodium hydroxide solution and then with twice 60 cm^3 of 4N hydrochloric acid solution. The acidic aqueous extracts are

combined, treated with aqueous 30% sodium hydroxide solution to pH 14, and then extracted with 3 times 50 cm^3 of ethyl acetate. The organic extracts are combined, washed with 100 cm^3 of saturated sodium chloride solution, dried over magnesium sulphate and concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C. The yellow solid thus obtained is taken up in 20 cm^3 of diethyl ether, stirred at a temperature in the region of 20°C for 1 hour and then filtered off. The solid is washed with twice 20 cm^3 of diethyl ether and then dried in a desiccator under reduced pressure (2 Pa) at a temperature in the region of 35°C. 0.34 g of N-[(5-trifluoromethyl-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]-guanidine is thus obtained in the form of a yellow powder melting at 224°C. (Analysis: C16 H19 F3 N4 O2 % calculated C: 53.93, H: 5.37, F: 15.99, N: 15.72, O: 8.98 % found C: 53.95, H: 5.15, F: 15.00, N: 15.59).

Example 15:

a) N-[2-(2-Isobutyl-3-oxo-6-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetyl]-guanidine



N-[2-(2-Isobutyl-3-oxo-6-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetyl]- guanidine is prepared as described in Example 9, starting with 10 cm^3 of absolute ethanol, 0.13 g of sodium, 0.52 g of guanidinium chloride and 1.25 g of ethyl (6-trifluoromethyl-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate in 10 cm^3 of absolute ethanol. The reaction mixture is stirred at a temperature in the region of 20°C for 16 hours and then concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C. The residue is then taken up in a mixture of 5 cm^3 of water and 15 cm^3 of diethyl ether and then concentrated to dryness again under the same conditions. The residue is taken up in 100 cm^3 of ethyl acetate and the organic phase is washed

with twice 50 cm^3 of aqueous 1N sodium hydroxide solution and then with 30 cm^3 of aqueous 4N hydrochloric acid solution. The acidic aqueous phase is treated with aqueous 30% sodium hydroxide solution to pH 14, and then extracted with 3 times 50 cm^3 of ethyl acetate. The organic extracts are combined and washed with saturated sodium chloride solution, dried over magnesium sulphate and then concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C. The white solid thus obtained is taken up in 20 cm^3 of diethyl ether and stirred at a temperature in the region of 20°C, and then filtered. The solid is dried in a desiccator under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 20°C. 0.099 g of N-[2-(2-isobutyl-3-oxo-6-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetyl]- guanidine is thus obtained in the form of a pale yellow solid melting at 154°C. Mass spectrum: EI: m/e 356 (M^+), m/e 269, m/e 200, m/e 86 (base peak).

b) Ethyl (5-trifluoromethyl-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate and ethyl (6-trifluoromethyl-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate
Ethyl (5-trifluoromethyl-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate and ethyl (6-trifluoromethyl-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate are prepared as described in Example 2, starting with 1.32 g of 60% sodium hydride in 120 cm^3 of 1,2-dimethoxyethane, 6.57 cm^3 of triethyl phosphonoacetate and 12.07 g of 5-trifluoromethyl-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydroisoindol-1-one and 6-trifluoromethyl-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydroisoindol-1-one. The mixture is refluxed for 24 hours and then cooled to a temperature in the region of 20°C. The reaction mixture is then treated with 150 cm^3 of water and the mixture is then extracted with 3 times 250 cm^3 of diethyl ether. The organic extracts are combined, washed with 150 cm^3 of saturated brine, dried over magnesium sulphate, filtered and then concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C. A mixture of 2.3 g of the residue is injected onto a column 8 cm in diameter containing 1.2 kg of Whelk O1,SS chiral stationary phase. The elution is performed with a mobile phase composed of a mixture of dichloromethane, ethanol and heptane in proportions of 14.5/0.5/85 v/v. Two additional injections of 2.7 g and 3 g are made under identical conditions. The fractions comprising the first regioisomer are combined

and concentrated to dryness under reduced pressure (1 kPa) at a temperature in the region of 40°C. 1.86 g of ethyl (5-trifluoromethyl-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate are thus obtained in the form of a white solid (Rf = 0.64, thin layer chromatography on silica gel, eluent: cyclohexane/ethyl acetate (50/50 by volume)). The fractions comprising the second regioisomer are combined and concentrated to dryness under reduced pressure (1 kPa) at a temperature in the region of 40°C to give 2.79 g of a white solid. This product is repurified by chromatography under argon pressure (80 kPa) on a cartridge of silica gel (particle size 32-63 μm), eluting with a mixture of cyclohexane/ethyl acetate (90/10 by volume). The fractions comprising the expected product are combined and concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C. 1.25 g of ethyl (6-trifluoromethyl-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate are thus obtained in the form of a colourless viscous oil. (Rf = 0.46, thin layer chromatography on silica gel, eluent: cyclohexane/ethyl acetate (75/25 by volume)).

c) 5-Trifluoromethyl-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydroisoindol-1-one and 6-trifluoromethyl-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydroisoindol-1-one

5-Trifluoromethyl-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydroisoindol-1-one and 6-trifluoromethyl-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydroisoindol-1-one are prepared as described in Example 1, starting with 14.9 g of 4-trifluoromethyl-N-isobutylphthalimide in 300 cm^3 of methanol and 2.96 g of potassium borohydride. The reaction mixture is stirred at a temperature in the region of 20°C for 16 hours and then cooled to a temperature in the region of 0°C and 100 cm^3 of distilled water are added dropwise. The methanol is then partially evaporated off under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C. The aqueous phase is extracted 3 times with 200 cm^3 of ethyl acetate. The organic extracts are combined, washed with 300 cm^3 of saturated sodium chloride solution, dried over magnesium sulphate, filtered and then concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C. 12.07 g of 5-trifluoromethyl-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydroisoindol-1-one and 6-trifluoromethyl-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydroisoindol-1-one are thus obtained in the form of a white powder. (Rf = 0.64, thin layer chromatography on silica gel, eluent: cyclohexane/ethyl acetate (50/50 by volume)).

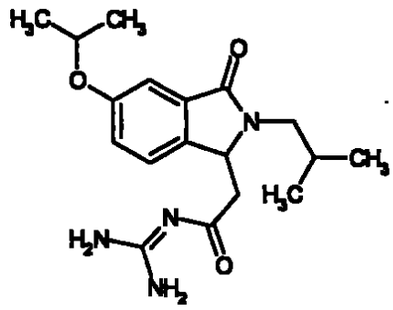
d) 4-Trifluoromethyl-N-isobutylphthalimide

4-Trifluoromethyl-N-isobutylphthalimide is prepared as described in Example 2, starting with 14.8 g of 4-trifluoromethylphthalic anhydride, 7.2 cm^3 of isobutylamine and a catalytic amount of para-toluenesulphonic acid in 160 cm^3 of toluene. The reaction mixture is heated at a temperature in the region of 140°C for 5 hours and is then cooled to a temperature in the region of 20°C. The reaction mixture is concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C and the residue is taken up in 250 cm^3 of ethyl acetate and 200 cm^3 of saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution. The aqueous phase is separated out after settling has taken place and then extracted twice with 250 cm^3 of ethyl acetate. The organic extracts are combined, washed with saturated brine, dried over magnesium sulphate, filtered and then concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C. 14.9 g of 4-trifluoromethyl-N-isobutylphthalimide are thus obtained in the form of a yellow powder (Rf = 0.59, thin layer chromatography on silica gel, eluent: cyclohexane/ethyl acetate (75/25 by volume)).

4-Trifluoromethylphthalic anhydride can be prepared by adaptation or application of the method described by Cavalieri et al., J. Med. Chem., 13(1), 148-149, (1970).

Example 16:

a) N-[2-(2-Isobutyl-5-isopropoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetyl]-guanidine



N-[2-(2-Isobutyl-5-isopropoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetyl]-guanidine is prepared as described in Example 9, starting with 20 cm^3 of absolute ethanol, 0.086 g of sodium, 0.36 g of guanidinium chloride and 0.42 g of ethyl (5-isopropyloxy-2-

isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate. The reaction mixture is stirred at a temperature in the region of 20°C for 18 hours and then concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C. The residue is then taken up in 50 cm^3 of ethyl acetate and the organic phase is washed twice with 30 cm^3 of aqueous 1N sodium hydroxide solution and then twice with 50 cm^3 of aqueous 1N hydrochloric acid solution. The acidic aqueous phase is treated with aqueous 30% sodium hydroxide solution to pH 14, and then extracted with 3 times 30 cm^3 of ethyl acetate. The organic extracts are combined, washed with 50 cm^3 of saturated brine, dried over magnesium sulphate and concentrated under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C. The residue is triturated with diethyl ether and then filtered and dried in a desiccator under reduced pressure (2 Pa) at a temperature in the region of 40°C for 2 hours. 0.0175 g of N-[2-(2-isobutyl-5-isopropoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetyl]-guanidine is thus obtained in the form of a white powder melting at 208°C. ^1H NMR (300 MHz, d6-$(CD_3)_2SO$, δ in ppm): 0.75 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 0.90 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 1.30 (mt: 6H); 2.01 (mt: 1H); 2.40 (dd, J = 15 and 6.5 Hz: 1H); 2.65 (dd, J = 15 and 6.5 Hz: 1H); 3.00 (dd, J = 13.5 and 5.5 Hz: 1H); 3.53 (dd, J = 13.5 and 10 Hz: 1H) 4.68 (mt: 1H); 4.96 (broad t, J = 6.5 Hz: 1H); from 6.40 to 7.10 (broad multiplet: 2H); 6.98 (dd, J = 8.5 and 2 Hz: 1H); 7.09 (d, J = 2 Hz: 1H); 7.54 (d, J = 8.5 Hz: 1H); from 7.60 to 8.20 (broad multiplet: 2H).

b) Ethyl (5-isopropyloxy-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate

Ethyl (5-isopropyloxy-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate is prepared as described in Example 2, starting with 0.149 g of 60% sodium hydride in 20 cm^3 of 1,2-dimethoxyethane, 1.23 cm^3 of triethyl phosphonoacetate and 1.08 g of 5-isopropyloxy-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one. The mixture is refluxed for 5 hours and then cooled to a temperature in the region of 20°C. The reaction mixture is treated with 100 cm^3 of water and the mixture is then extracted with 3 times 100 cm^3 of diethyl ether. The organic extracts are combined, washed with 100 cm^3 of saturated brine, dried over magnesium sulphate, filtered and then concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C. The residue is purified by chromatography under argon pressure (80 kPa) on a cartridge of

silica gel (particle size 32-63 μm), eluting with a mixture of cyclohexane/ethyl acetate (90/10 by volume) and then with a mixture of cyclohexane/ethyl acetate (80/20 by volume). The fractions comprising the expected product are combined and concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C. 0.42 g of ethyl (5-isopropyloxy-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate is thus obtained in the form of a colourless oil. (Rf = 0.57, thin layer chromatography on silica gel, eluent: cyclohexane/ethyl acetate (50/50 by volume)).

c) 5-Isopropyloxy-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydroisoindol-1-one

5-Isopropyloxy-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydroisoindol-1-one is prepared as described in Example 1, starting with 1.16 g of N-isobutyl-4-isopropyloxyphthalimide in 20 cm^3 of methanol and 0.24 g of potassium borohydride. The reaction mixture is stirred at a temperature in the region of 20°C for 17 hours and then cooled to a temperature in the region of 0°C and 30 cm^3 of distilled water are added dropwise. The methanol is then partially evaporated off under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C, and 50 cm^3 of water are added. The aqueous phase is extracted 3 times with 70 cm^3 of ethyl acetate. The organic extracts are combined, washed with 100 cm^3 of saturated sodium chloride solution, dried over magnesium sulphate, filtered and then concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C. 1.08 g of 5-isopropyloxy-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydroisoindol-1-one are thus obtained in the form of a viscous colourless oil. (Rf = 0.50, thin layer chromatography on silica gel, eluent: cyclohexane/ethyl acetate (50/50 by volume)).

d) N-Isobutyl-4-isopropyloxyphthalimide

A mixture of 1 g of 4-hydroxy-N-isobutylphthalimide, 0.85 cm^3 of 2-bromopropane and 1.38 g of potassium carbonate in 5 cm^3 of dimethylformamide is stirred at a temperature in the region of 60°C for 17 hours. The reaction mixture is then cooled to a temperature in the region of 20°C and then concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°c. The residue is taken up in 70 cm^3 of water and then extracted 3 times with 75 cm^3 of ethyl acetate. The organic

phases are combined, washed with saturated sodium chloride solution, dried over magnesium sulphate, filtered and then concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C. 1.16 g of N-isobutyl-4-isopropyloxyphthalimide are thus obtained in the form of a white solid. (Rf = 0.50, thin layer chromatography on silica gel, eluent: cyclohexane/ethyl acetate (75/25 by volume)).

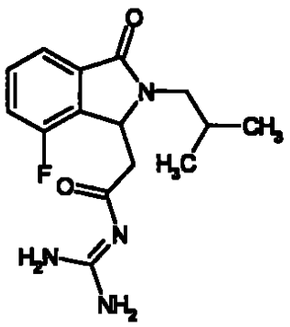
e) 4-Hydroxy-N-isobutylphthalimide

4-Hydroxy-N-isobutylphthalimide is prepared as described in Example 2, starting with 7.26 g of 4-acetoxyphthalic anhydride, 7.35 cm^3 of isobutylamine and a catalytic amount of para-toluenesulphonic acid in 75 cm^3 of toluene. The reaction mixture is heated at a temperature in the region of 140°C for 4 hours and then cooled to a temperature in the region of 40°C and concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa). The residue is taken up in 175 cm^3 of ethyl acetate and 150 cm^3 of saturated sodium hydrogencarbonate solution. The aqueous phase is separated out after settling has taken place and then extracted twice with 150 cm^3 of ethyl acetate. The organic extracts are combined, washed with 200 cm^3 of saturated brine, dried over magnesium sulphate, filtered and then concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C. The residue is taken up and stirred in 100 cm^3 of cyclohexane at a temperature in the region of 20°C for 1.5 hours and then filtered. The solid is dried in a desiccator under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 20°C. 4.0 g of 4-hydroxy-N-isobutylphthalimide are thus obtained in the form of a white solid. (Rf = 0.25, thin layer chromatography on silica gel, eluent: cyclohexane/ethyl acetate (75/25 by volume)).

The 4-acetoxyphthalic anhydride can be prepared by adaptation or application of the method described by J. Sah, J. med. Chem., 42 (16), 3014-3017, (1999) and N.J. Hinde, J. Chem. Soc., Perkin Trans 2, 5, 1249-125, (1998).

Example 17:

a) N-[2-(7-Fluoro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine



N-[(7-Fluoro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine is prepared as described in Example 1, starting with 1.29 g of potassium tert-butoxide, 1.32 g of guanidinium chloride and 0.67 g of ethyl (7-fluoro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate. The reaction mixture is stirred at a temperature in the region of 20°C for 20 hours, and is then filtered. The filtrate is taken up in 40 cm^3 of water and 60 cm^3 of ethyl acetate. After separation of the phases by settling, the organic phase is separated out and the aqueous phase is extracted with twice 60 cm^3 of ethyl acetate. The organic extracts are combined, dried over sodium sulphate, filtered and concentrated to dryness under reduced pressure (0.6 kPa) at a temperature in the region of 55°C. The evaporation residue is taken up in diethyl ether and concentrated to dryness again under the same conditions, and then taken up in water and concentrated to dryness again under the same conditions. The residue is purified by chromatography under argon pressure (50 kPa), on a column of silica gel (particle size 15-40 μm), eluting with a mixture of dichloromethane/methanol (90/10 by volume). The fractions comprising the expected product are combined and concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 20°C. The residue is taken up in diisopropyl ether, triturated, filtered and then dried. 0.15 g of N-[(7-fluoro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine is thus obtained in the form of a pale yellow solid melting at 205°C. ^1H NMR (300 MHz, d6-$(CD_3)_2SO$, δ in ppm): 0.74 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 0.89 (d, J = 6.5 Hz: 3H); 2.06 (mt: 1H); 2.38 (dd, J = 15 and 7.5 Hz: 1H); 2.90 (dd, J = 15 and 4.5 Hz: 1H); 3.04 (dd, J = 13.5 and 4.5 Hz: 1H); 3.56 (dd, J = 13.5 and 10 Hz: 1H); 5.23 (dd, J = 7.5 and 4.5 Hz: 1H); from 6.20 to 7.00

(broad multiplet: 2H); from 7.35 to 7.60 (mt: 3H); from 7.50 to 8.20 (broad multiplet: 2H).

b) Ethyl (7-fluoro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate

Ethyl (7-fluoro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate is prepared as described in Example 2, starting with 0.2 g of 60% sodium hydride in 15 cm^3 of 1,2-dimethoxyethane, 1.1 cm^3 of triethyl phosphonoacetate and 0.8 g of 4-fluoro-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydroisoindol-1-one. The crude product is purified by chromatography under argon pressure (50 kPa) on a column of silica gel (particle size 40-63 µm), eluting with a mixture of cyclohexane/ethyl acetate (80/20 by volume). The fractions comprising the expected product are combined and concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 20°C. 0.44 g of ethyl (7-fluoro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate is thus obtained in the form of a yellow oil. (Rf = 0.59, thin layer chromatography on silica gel, eluent: cyclohexane/ethyl acetate (50/50 by volume)).

c) 4-Fluoro-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydroisoindol-1-one

4-Fluoro-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydroisoindol-1-one is prepared as described in Example 1 starting with 3.9 g of 3-fluoro-N-isobutylphthalimide in 20 cm^3 of methanol and 0.95 g of potassium borohydride. The reaction mixture is stirred at a temperature in the region of 20°C for 19 hours and is then cooled to a temperature in the region of 0°C and distilled water is added dropwise. The precipitate obtained is filtered off, washed with cold water and then dried in a desiccator under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 20°C. 3.5 g of 4-fluoro-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydroisoindol-1-one are thus obtained in the form of a sticky white powder. (Rf = 0.36, thin layer chromatography on silica gel, eluent: cyclohexane/ethyl acetate (60/40 by volume)).

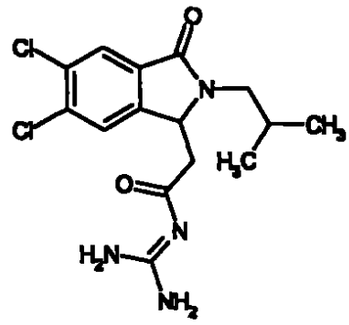
d) 3-Fluoro-N-isobutylphthalimide

3-Fluoro-N-isobutylphthalimide is prepared as described in Example 2, starting with 3.4 g of 3-fluorophthalic anhydride, 2.0 cm^3 of isobutylamine and a catalytic amount of para-toluenesulphonic acid in 20 cm^3 of toluene. The reaction mixture is heated at a

temperature in the region of 140°C for 3 hours. After cooling to a temperature in the region of 20°C, the reaction mixture is concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa). The residue is taken up in dichloromethane and washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution. The organic phase is separated out after settling has taken place, dried over magnesium sulphate, filtered and then concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C. The residue is dried in a desiccator under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 20°C. 4.0 g of 3-fluoro-N-isobutylphthalimide are thus obtained in the form of an off-white powder. (Rf = 0.73, thin layer chromatography on silica gel, eluent: dichloromethane).

Example 18:

a) N-[2-(5,6-Dichloro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine



0.04 g of sodium is added to 4.0 cm^3 of absolute ethanol under an inert atmosphere. After the sodium has totally disappeared, 0.16 g of guanidinium chloride is added. The reaction mixture is stirred under an inert atmosphere at a temperature in the region of 20°C for 45 minutes and is then filtered. The filtrate is concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C. The residue is diluted in 10 cm^3 of tetrahydrofuran, followed by addition of a solution of (5,6-dichloro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl chloride prepared below in 5 cm^3 of tetrahydrofuran. The reaction mixture is stirred at a temperature in the region of 20°C for 16 hours and is then concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C. The residue is taken up in 50 cm^3 of ethyl acetate and is then washed twice with 50 cm^3 of 1N hydrochloric acid solution. The aqueous extracts are combined and the pH is adjusted to 14 by adding 30% sodium hydroxide

solution and the mixture is extracted 3 times with 50 cm^3 of ethyl acetate. The organic extracts are combined, washed with 100 cm^3 of saturated brine, dried over magnesium sulphate, filtered and then concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C. The residue is taken up in ethyl acetate and then concentrated to dryness again under the same conditions. The residue is taken up in 20 cm^3 of diethyl ether, triturated and then filtered. The solid is dried in a desiccator under reduced pressure (2 Pa) at a temperature in the region of 35°C. 0.04 g of N-[5,6-dichloro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]-guanidine is thus obtained in the form of an off-white powder melting at 154°C. Mass spectrum: DCI: m/e 357 $(M+H)^+$.

b) 5,6-Dichloro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl chloride

0.72 g of oxalyl chloride is added dropwise to a solution of 0.36 g of (5,6-dichloro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetic acid in 10 cm^3 of dichloromethane under an inert atmosphere. The reaction mixture is stirred under an inert atmosphere at a temperature in the region of 20°C for 3 hours and is then concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C. The crude 5,6-dichloro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl chloride is thus obtained in the form of a viscous green oil, which is used directly above.

c) 5,6-Dichloro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetic acid

0.09 g of sodium is added to 5 cm^3 of absolute ethanol under an inert atmosphere. After the sodium has totally disappeared, 0.04 g of guanidinium chloride is added. The reaction mixture is stirred under an inert atmosphere at a temperature in the region of 20°C for 1.5 hours, followed by addition of a solution of 0.93 g of ethyl (5,6-dichloro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate in 10 cm^3 of absolute ethanol. The reaction mixture is stirred at a temperature in the region of 20°C for 18 hours and is then concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C. The residue is taken up in a mixture of 5 cm^3 of water and 15 cm^3 of diethyl ether and is then stirred at a temperature in the region of 20°C for 1 hour. The mixture is concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in

the region of 40°C. The residue is taken up in a mixture of dichloromethane and ethyl acetate and then filtered. The filtrate is purified by chromatography under argon pressure (80 kPa), on a cartridge of silica gel (particle size 32-63 µm), eluting with a mixture of dichloromethane/methanol (95/5 by volume). The fractions comprising the expected product are combined and concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C. The residue is taken up in diethyl ether, triturated and then filtered. The solid is dried in a desiccator under reduced pressure (2 Pa) at a temperature in the region of 35°C and then redissolved in 70 cm^3 of ethyl acetate and treated with 50 cm^3 of aqueous 1N sodium hydroxide solution. After separation of the phases by settling, the organic phase is washed with 50 cm^3 of aqueous 1N sodium hydroxide solution. The aqueous extracts are combined and then treated with aqueous 5N hydrochloric acid solution to pH 1. After extraction with 3 times 50 cm^3 of ethyl acetate, the organic extracts are combined, washed with 100 cm^3 of saturated brine, dried over magnesium sulphate, filtered and then concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C. 0.36 g of (5,6-dichloro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetic acid is thus obtained in the form of a yellow solid. (Rf = 0.33, thin layer chromatography on silica gel, eluent: dichloromethane/methanol (90/10 by volume)).

d) Ethyl (5,6-dichloro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate

Ethyl (5,6-dichloro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate is prepared as described in Example 2, starting with 0.75 g of 60% sodium hydride in 45 cm^3 of 1,2-dimethoxyethane, 3.71 cm^3 of triethyl phosphonoacetate and 3.42 g of 5,6-dichloro-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydroisoindol-1-one. The mixture is refluxed for 5.5 hours and is then cooled to a temperature in the region of 20°C. The reaction mixture is treated with 75 cm^3 of water and then 100 cm^3 of diethyl ether. After separation of the phases by settling, the aqueous phase is extracted twice with 100 cm^3 of diethyl ether. The organic extracts are combined, washed with 100 cm^3 of saturated brine, dried over magnesium sulphate, filtered and then concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C. The residue is purified by chromatography under argon pressure (80 kPa) on a cartridge of silica gel (particle

size 32-63 µm), eluting with successive mixtures of cyclohexane/ethyl acetate (90/10 and then 80/20 by volume). The fractions comprising the expected product are combined and concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C. 0.93 g of ethyl (5,6-dichloro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate is thus obtained in the form of a white solid (Rf = 0.74, thin layer chromatography on silica gel, eluent: cyclohexane/ethyl acetate (50/50 by volume)).

e) 5,6-Dichloro-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydroisoindol-1-one

5,6-Dichloro-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydroisoindol-1-one is prepared as described in Example 1, starting with 3.78 g of 4,5-dichloro-N-isobutylphthalimide in 75 cm^3 of methanol and 0.75 g of potassium borohydride. The reaction mixture is stirred at a temperature in the region of 20°C for 16 hours and is then cooled to a temperature in the region of 0°C and distilled water is added dropwise. The methanol is then partially evaporated off under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C, followed by addition of 100 cm^3 of ethyl acetate. After separation of the phases by settling, the aqueous phase is extracted twice with 75 cm^3 of ethyl acetate. The organic extracts are combined, washed with 150 cm^3 of brine, dried over magnesium sulphate, filtered and then concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C. 3.42 g of 5,6-dichloro-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydroisoindol-1-one are thus obtained in the form of an off-white solid. (Rf = 0.69, thin layer chromatography on silica gel, eluent: cyclohexane/ethyl acetate (50/50 by volume)).

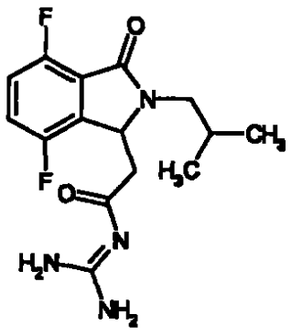
f) 4,5-Dichloro-N-isobutylphthalimide

4,5-Dichloro-N-isobutylphthalimide can be prepared as described in Example 2, starting with 10 g of 4,5-dichlorophthalic anhydride and 4.6 cm^3 of isobutylamine in 100 cm^3 of toluene. The reaction mixture is heated at a temperature in the region of 140°C for 10 minutes, followed by addition of a catalytic amount of para-toluene-sulphonic acid and the mixture is heated at a temperature in the region of 140°C for 4 hours. After cooling to a temperature in the region of 40°C, the reaction mixture is

concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa). The residue is taken up in 250 cm^3 of saturated aqueous sodium bicarbonate solution and the mixture is extracted 3 times with 200 cm^3 of ethyl acetate. The organic extracts are combined, washed with 200 cm^3 of saturated brine, dried over magnesium sulphate, filtered and then concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C. The residue is dried in a desiccator under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 20°C. 2.8 g of 4,5-dichloro-N-isobutylphthalimide are thus obtained in the form of a beige-coloured solid (Rf = 0.80, thin layer chromatography on silica gel, eluent: cyclohexane/ethyl acetate (50/50 by volume)).

Example 19:

a) N-[2-(4,7-Difluoro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine



N-[(4,7-Difluoro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine is prepared as described in Example 1, starting with 2.68 g of potassium tert-butoxide, 2.74 g of guanidinium chloride and 1.49 g of ethyl (4,7-difluoro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate. The reaction mixture is stirred at a temperature in the region of 20°C for 20 hours and is then filtered. The filtrate is taken up in 80 cm^3 of water and 120 cm^3 of ethyl acetate. After separation of the phases by settling, the organic phase is separated out and the aqueous phase is extracted twice with 120 cm^3 of ethyl acetate. The organic extracts are combined, dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated to dryness under reduced pressure (0.6 kPa) at a temperature in the region of 40°C. The evaporation residue is purified by chromatography under argon pressure (50 kPa) on a column of silica gel (particle size 15-40 µm), eluting with successive mixtures of dichloromethane/methanol (95/5 and then 90/10 by volume). The fractions comprising the expected product are combined

and concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 35°C. The residue is taken up in diethyl ether, triturated, filtered and then dried in a desiccator under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 20°C. 0.16 g of N-[(4,7-difluoro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]-guanidine is thus obtained in the form of a pale yellow solid melting at 212°C. Mass spectrum: DCI: m/e 325 $(M+H)^+$, m/e 263 (base peak).

b) Ethyl (4,7-difluoro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate

Ethyl (4,7-difluoro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate is prepared as described in Example 2, starting with 0.6 g of 60% sodium hydride in 35 cm^3 of 1,2-dimethoxyethane, 3.1 cm^3 of triethyl phosphonoacetate and 2.5 g of 4,7-difluoro-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydroisoindol-1-one. The crude product is purified by chromatography under argon pressure (60 kPa) on a column of silica gel (particle size 40-63 µm), eluting with successive mixtures of cyclohexane/ethyl acetate (80/20 and then 70/30 by volume). The fractions comprising the expected product are combined and concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 20°C. 1.49 g of impure ethyl (4,7-difluoro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate are thus obtained in the form of a dark yellow oil, which is used directly in the next step. (Rf = 0.27, thin layer chromatography on silica gel, eluent: cyclohexane/ethyl acetate (70/30 by volume)).

c) 4,7-Difluoro-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydroisoindol-1-one

4,7-Difluoro-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydroisoindol-1-one is prepared as described in Example 1, starting with 6.41 g of 3,6-difluoro-N-isobutylphthalimide in 70 cm^3 of methanol and 1.44 g of potassium borohydride. The reaction mixture is stirred at a temperature in the region of 20°C for 3 hours and is then cooled to a temperature in the region of 0°C and 45 cm^3 of distilled water are added dropwise. The methanol is then partially evaporated off under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 30°C, followed by addition of 80 cm^3 of dichloromethane. After separation of the phases by settling, the aqueous phase is extracted twice with 80 cm^3 of dichloromethane. The organic extracts are combined, dried over magnesium sulphate,

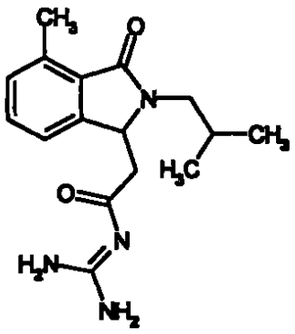
filtered and then concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 30°C. The residue is dried in a desiccator under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 20°C. 5.68 g of 4,7-difluoro-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydroisoindol-1-one are thus obtained in the form of a yellow solid melting at 129.5°C. (Rf = 0.48, thin layer chromatography on silica gel, eluent: cyclohexane/ethyl acetate (50/50 by volume)).

d) 3,6-Difluoro-N-isobutylphthalimide

3,6-Difluoro-N-isobutylphthalimide is prepared as described in Example 2, starting with 5.0 g of 3,6-difluorophthalic anhydride, 2.7 cm^3 of isobutylamine and a catalytic amount of para-toluenesulphonic acid in 50 cm^3 of toluene. The reaction mixture is refluxed for 3 hours. After cooling to a temperature in the region of 20°C, the reaction mixture is filtered and then concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa). The residue is taken up in 50 cm^3 of saturated aqueous sodium bicarbonate solution and washed 3 times with 80 cm^3 of dichloromethane. The organic extracts are combined, dried over magnesium sulphate, filtered and then concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C. 6.41 g of 3,6-difluoro-N-isobutylphthalimide are thus obtained in the form of a pale yellow solid. (Rf = 0.74, thin layer chromatography on silica gel, eluent: cyclohexane/ethyl acetate (50/50 by volume)).

Example 20:

a) N-[2-(2-Isobutyl-4-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetyl]-guanidine



N-[2-(2-Isobutyl-4-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetyl]-guanidine is prepared as described in Example 1, starting with 0.68 g of potassium tert-butoxide,

0.58 g of guanidinium chloride and 0.36 g of ethyl (4-methyl-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate. The reaction mixture is stirred at a temperature in the region of 20°C for 20 hours, followed by addition of 20 cm^3 of water. The aqueous phase is extracted with 3 times 100 cm^3 of ethyl acetate. The organic extracts are combined and then concentrated to dryness under reduced pressure (0.5 kPa) at a temperature in the region of 40°C. The residue is taken up in dichloromethane and then concentrated again under the same conditions. The residue is taken up in water, triturated and filtered, and then taken up in dichloromethane, triturated and filtered. The solid is then dried in a desiccator. 0.21 g of N-[2-(2-isobutyl-4-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetyl]-guanidine is thus obtained in the form of a white powder melting at 270-272°C (decomposition). ^1H NMR (300 MHz, d6-$(CD_3)_2SO$, δ in ppm): 0.76 (d, J = 7 Hz: 3H); 0.91 (d, J = 7 Hz: 3H); 2.03 (mt: 1H); 2.42 (dd, J = 15.5 and 6.5 Hz: 1H); 2.60 (dd, J = 15.5 and 6.5 Hz: 1H); 2.62 (s: 3H); 3.00 (dd, J = 14 and 5.5 Hz: 1H); 3.56 (dd, J = 14 and 10 Hz: 1H); 4.98 (t, J = 6.5 Hz: 1H); from 6.40 to 7.10 (broad multiplet: 2H); 7.21 (broad d, J = 7.5 Hz: 1H); 7.36 (broad d, J = 7.5 Hz: 1H); 7.42 (t, J = 7.5 Hz: 1H); from 7.50 to 8.30 (broad multiplet: 2H).

b) Ethyl (4-methyl-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate

Ethyl (4-methyl-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate is prepared as described in Example 2, starting with 0.23 g of 60% sodium hydride in 15 cm^3 of 1,2-dimethoxyethane, 1.1 cm^3 of triethyl phosphonoacetate and 0.63 g of 7-methyl-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydroisoindol-1-one. The crude product is purified by chromatography under argon pressure (50 kPa) on a column of silica gel (particle size 15-40 µm), eluting with a mixture of cyclohexane/ethyl acetate (70/30 by volume). The fractions comprising the expected product are combined and concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C. 0.36 g of ethyl (4-methyl-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate is thus obtained in the form of a colourless oil.

c) 4-Methyl-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydroisoindol-1-one and 7-methyl-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydroisoindol-1-one

4-Methyl-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydroisoindol-1-one and 7-methyl-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydroisoindol-1-one are prepared as described in Example 1, starting with 5.4 g of N-isobutyl-3-methylphthalimide in 20 cm^3 of methanol and 1.4 g of potassium borohydride. The reaction mixture is stirred at a temperature in the region of 20°C for 65 hours and is then cooled to a temperature in the region of 0°C and 10 cm^3 of distilled water are added dropwise. The mixture is concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C and the residue is taken up successively in diethyl ether and then in dichloromethane. The precipitate obtained is filtered off and the filtrate is then concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C. The residue is purified by chromatography under argon pressure (50 kPa) on a column of silica gel (particle size 15-40 µm), eluting with a mixture of cyclohexane/ethyl acetate (70/30 by volume). The fractions comprising each expected product are combined and concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C. The fractions comprising a mixture of the two expected products are combined and concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C. The residue is purified again by chromatography under argon pressure (50 kPa) on a column of silica gel (particle size 15-40 µm), eluting with a mixture of cyclohexane/ethyl acetate (80/20 by volume). The fractions comprising each expected product are combined and concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C. 0.74 g of 7-methyl-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydroisoindol-1-one in the form of a white powder (Rf = 0.54, thin layer chromatography on silica gel, eluent: cyclohexane/ethyl acetate (50/50 by volume)) and 0.89 g of 4-methyl-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydroisoindol-1-one in the form of a cottony white solid (Rf = 0.40, thin layer chromatography on silica gel, eluent: cyclohexane/ethyl acetate (50/50 by volume)) are thus obtained.

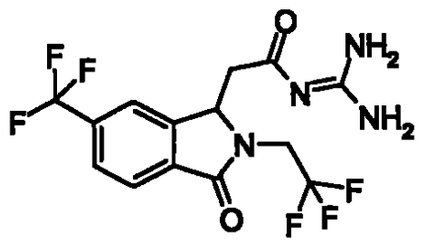
d) N-Isobutyl-3-methylphthalimide

N-Isobutyl-3-methylphthalimide is prepared as described in Example 2, starting with 5.0 g of 3-methylphthalic anhydride, 3.0 cm^3 of isobutylamine and a catalytic amount of para-toluenesulphonic acid in 50 cm^3 of toluene. The reaction mixture is heated at a temperature in the region of 140°C for 2.5 hours and then stirred at a temperature in

the region of 20°C for 16 hours. The reaction mixture is concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C. The residue is taken up in dichloromethane and washed twice with saturated aqueous sodium bicarbonate solution. The organic phase is separated out after settling has taken place, dried over magnesium sulphate, filtered and then concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C. 6.0 g of N-isobutyl-3-methylphthalimide are thus obtained in the form of a caramel-coloured oil, Rf = 0.76 (thin layer chromatography on silica gel, eluent: dichloromethane).

Example 21:

a) N-{2-[3-Oxo-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-6-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidine



1.24 g guanidinium hydrochloride and 1.21 g of KOtBu were suspended using 30 ml of DMF(anhydrous) and stirred for 30 minutes at ambient temperature. Then, a solution of 0.8 g of [3-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-6-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetic acid ethyl ester in 5 ml of DMF(anhydrous) were added and the mixture was stirred for 17 h at ambient temperature. The mixture was then poured into 100 ml of water and the pH was adjusted to pH = 8 using aqueous HCl-solution. The aqueous layer was extracted three times using 100 ml of EA each. The organic layer was dried over $MgSO_4$ and the solvent was removed in vacuo. Chromatography on silica gel using EA/MeOH 3:1 yielded 0.56 g of an amorphous solid (R_f (EA/MeOH 3:1) = 0.45, MS (ES+) : 383 $(M+1)^+$).

b) [3-Oxo-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-6-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetic acid ethyl ester

0.84 g of NaH were suspended using 60 ml of DME(anhydrous) and 4.5 ml of (diethoxy-phosphoryl)-acetic acid ethyl ester added at a temperature between 10°C and 25°C. The mixture was stirred at ambient temperature for 30 minutes followed by addition of a solution of 4.2 g of 3-hydroxy-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-5-trifluoromethyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one in 20 ml DME(anhydrous). The reaction mixture was refluxed for 1 h, then cooled to ambient temperature. 100 ml of EA were then added and the mixture washed twice using 200 ml of a semisaturated aqueous $NaHCO_3$-solution. The organic layer was dried over $MgSO_4$ and the solvent was removed in vacuo. Chromatography was performed on Merck Lichrospher RP18, 10µm, 50*250 mm. Conditions as follows:

flow 150 ml/minute
eluent A: water + 2% TFA
luent B: acetonitrile

Minute 00: 90% A, 10% B
Minute 04: 90% A, 10% B
Minute 24: 25% A, 75% B
Minute 25: 5% A, 95% B
Minute 30: 5% A, 95% B
Minute 31: 90% A, 10% B
Minute 35: 90% A, 10% B

Yield was 3.3 g of a mixture of regioisomeric [3-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-6-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetic acid ethyl ester and [3-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-5-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetic acid ethyl ester. Chromatography on silica gel using DIP yielded

0.8 g of [3-Oxo-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-6-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetic acid ethyl ester as a colourless oil (R_f (DIP) = 0.37, MS (ES+) : 370 $(M+1)^+$).

and 0.63 g of [3-Oxo-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-5-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetic acid ethyl ester as a colourless oil (R_f (DIP) = 0.30, MS (ES+) : 370 $(M+1)^+$).

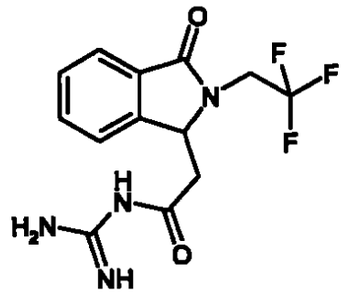
c) 3-Hydroxy-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-5-trifluoromethyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one
5.5 g of 2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-5-trifluoromethyl-isoindole-1,3-dione were dissolved using 150 ml MeOH(anhydrous) and 1.0 g of KBH_4 added at ambient temperature. The mixture was left at ambient temperature for 16 h, cooled to 0°C and poured into 100 ml of water at 0°C. The methanol was removed in vacuo. The aqueous layer was extracted three times using 100 ml of CH_2Cl_2 each. The organic layer was dried over $MgSO_4$ and the solvent was removed in vacuo to yield 4.2 g of a viscous oil (R_f (DIP) = 0.37, MS (DCI) : 300 $(M+1)^+$).

d) 2-(2,2,2-Trifluoro-ethyl)-5-trifluoromethyl-isoindole-1,3-dione
5.0 g of 5-trifluoromethyl-isobenzofuran-1,3-dione were dissolved using 50 ml of toluene(anhydrous) and 4.6 g of 2,2,2-trifluoro-ethylamine added. The mixture was left at ambient temperature for 16 h. 50 mg of toluene-4-sulfonic acid were then added and the mixure was refluxed for 5 h. 200 ml of EA were added and the mixture was washed twice using 50 ml of a 10% aqueous Na_2CO_3-solution. The organic layer was dried over $MgSO_4$ and the solvent was removed in vacuo to yield 5.5 g of a viscous oil (R_f (DIP) = 0.57; MS (EI) : 298 $(M+1)^+$).

e) 5-Trifluoromethyl-isobenzofuran-1,3-dione
25,0 g of 4-trifluoromethyl-phthalic acid were dissolved in 50 ml of HOAc and 15,1 ml of acetic anhydride added. The mixture was refluxed for 6 h. The solvent was then removed in vacuo. The residue was treated three times with 50 ml of toluene each followed by the removal of the solvent in vacuo. Yield 23.1 g of a colourless oil (R_f (CH_2Cl_2) = 0.60).

Example 22:

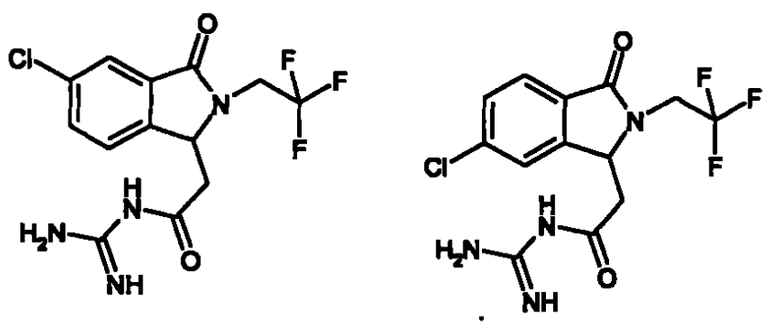
N-[2-(3-Oxo-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine



N-[(3-Oxo-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine is prepared as described in Example 21. An amorphous white powder is thus obtained, Rf = 0.10 (thin layer chromatography on silica gel, eluent: ethyl acetate/methanol (5:1 by volume)). Mass spectrum: ES^+: m/e 315.

Example 23:

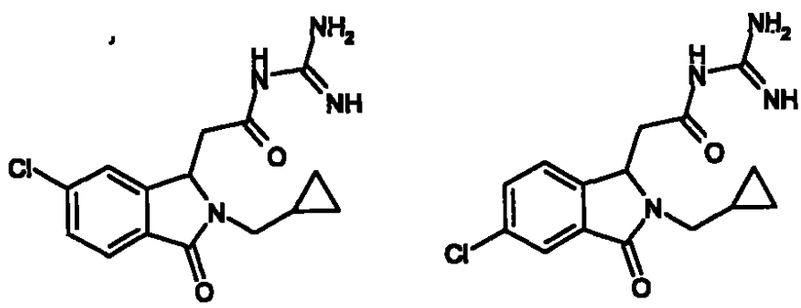
N-[2-(5-Chloro-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]-guanidine and N-[2-(6-chloro-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine



N-[(5-Chloro-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine and N-[(6-chloro-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]-guanidine are prepared in the form of a mixture of two regioisomers as described in Example 21. An amorphous white powder is thus obtained, Rf = 0.20 (thin layer chromatography on silica gel, eluent: ethyl acetate/methanol (5:1 by volume)). Mass spectrum: ES^+: m/e 349.

Example 24:

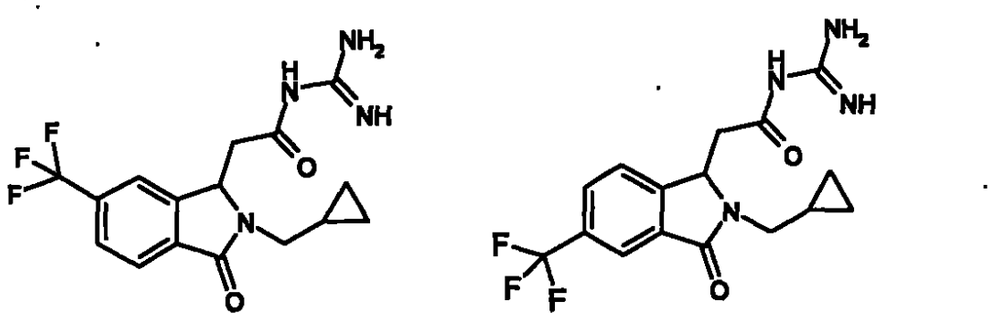
N-[2-(6-Chloro-2-cyclopropylmethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetyl]-guanidine and N-[2-(5-Chloro-2-cyclopropylmethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H- isoindol-1-yl)-acetyl]-guanidine



N-[(5-Chloro-2-cyclopropylmethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine and N-[(6-chloro-2-cyclopropylmethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]-guanidine are prepared in the form of a mixture of two regioisomers as described in Example 8, Rf = 0.09 (thin layer chromatography on silica gel, eluent: ethyl acetate/methanol (5:1 by volume)). Mass spectrum: ES^+: m/e 321.

Example 25:

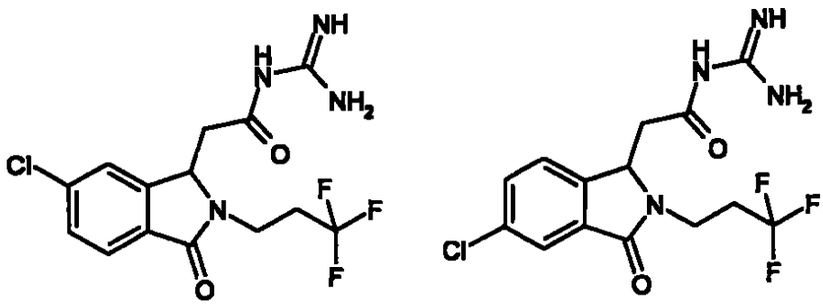
N-[2-(2-Cyclopropylmethyl-3-oxo-5-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]-guanidine and N-[2-(2-cyclopropylmethyl-3-oxo-6-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine



N-[(2-Cyclopropylmethyl-3-oxo-5-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]-guanidine and N-[(2-cyclopropylmethyl-3-oxo-6-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine are prepared in the form of a mixture of two regioisomers as described in Example 8, Rf = 0.11 (thin layer chromatography on silica gel, eluent: ethyl acetate/methanol (5:1 by volume)). Mass spectrum: ES^+: m/e 355.

Example 26:

a) N-[2-(5-Chloro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]-guanidine and N-[2-(6-chloro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine



N-[(5-Chloro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]-guanidine and N-[(6-chloro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetyl]guanidine are prepared in the form of a mixture of two regioisomers as described in Example 1, starting with 4-chloro-N-(3,3,3-trifluoropropyl)phthalimide, Rf = 0.12 (thin layer chromatography on silica gel, eluent: ethyl acetate/methanol (5:1 by volume)). Mass spectrum: ES^+: m/e 363.

b) 4-Chloro-N-(3,3,3-trifluoropropyl)phthalimide

A mixture of 5.0 g of 4-chloro-N-(3,3,3-trifluoropropyl)phthalamic acid and 30 mg of para-toluenesulphonic acid in 100 cm^3 of toluene is refluxed with stirring for 7 hours. The reaction mixture is then concentrated to dryness under reduced pressure. 4.2 g of 4-chloro-N-(3,3,3-trifluoropropyl)phthalimide are thus obtained, Rf = 0.5 (thin layer chromatography on silica gel, eluent: diisopropyl ether. Mass spectrum: DCI: m/e 278.

c) 4-Chloro-N-(3,3,3-trifluoropropyl)phthalamic acid

3.6 g of 1,1,1-trifluoro-3-iodopropane are added dropwise to a mixture of 7.5 g of 4-chlorophthalimide and 4.6 g of potassium carbonate in 40 cm^3 of dimethylformamide at a temperature in the region of 110°C with stirring. After stirring for 11 hours at a temperature in the region of 120°C, the reaction mixture is cooled to a temperature in the region of 20°C and then poured into 200 cm^3 of water. The mixture is acidified with dilute aqueous hydrochloric acid solution to a pH of about 3, and is then extracted 3

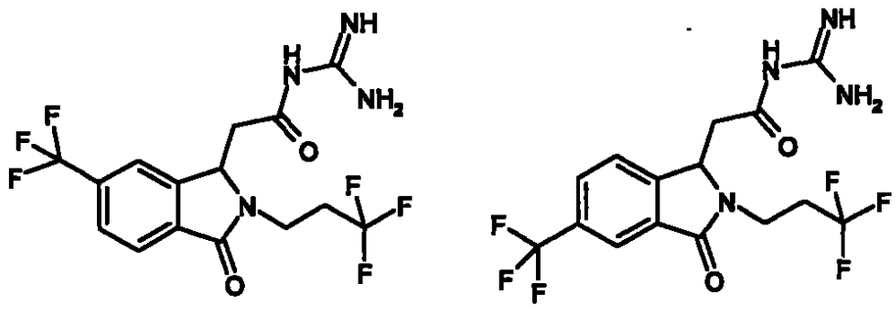
times with 100 cm^3 of ethyl acetate. The organic phase is dried over magnesium sulphate and then concentrated to dryness. 5.0 g of 4-chloro-N-(3,3,3-trifluoropropyl)phthalamic acid are thus obtained, Rf = 0.12 (thin layer chromatography on silica gel, eluent: ethyl acetate).

d) 4-Chlorophthalimide

A solution of 10.0 g of 4-chlorophthalic anhydride in 24.6 g of formamide is heated at a temperature in the region of 120°C with stirring for 3 hours and is then cooled to a temperature in the region of 20°C and poured into 100 cm^3 of water. After stirring for 30 minutes, the mixture is filtered and the precipitate is then dried under vacuum at a temperature in the region of 60°C. 10.4 g of 4-chlorophthalimide are thus obtained in the form of a solid melting at 171°C. Rf = 0.07 (thin layer chromatography on silica gel, eluent: dichloromethane).

Example 27:

a) N-[2-(3-Oxo-5-trifluoromethyl-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetyl]guanidine and N-[2-(3-oxo-6-trifluoromethyl-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine



N-[(3-Oxo-5-trifluoromethyl-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetyl]guanidine and N-[(3-oxo-6-trifluoromethyl-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine are prepared in the form of a mixture of two regioisomers as described in Example 1, starting with 4-trifluoromethyl-N-(3,3,3-trifluoropropyl)phthalimide, Rf = 0.12 (thin layer chromatography on silica gel, eluent: ethyl acetate/methanol (5:1 by volume)). Mass spectrum: ES^+: m/e 397.

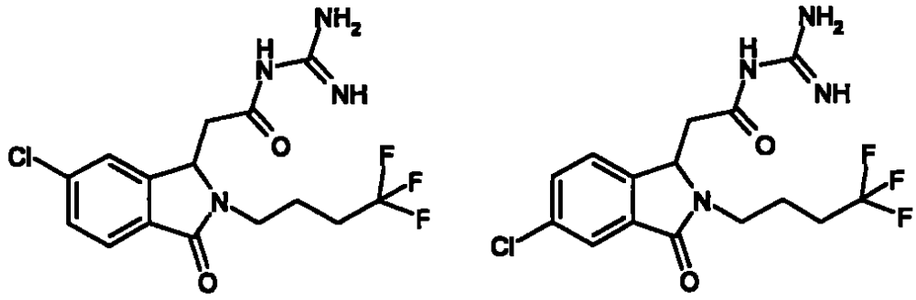
b) 4-Trifluoromethyl-N-(3,3,3-trifluoropropyl)phthalimide is prepared in a similar manner

to 4-chloro-N-(3,3,3-trifluoropropyl)phthalimide described in Example 26, starting with 4-trifluoromethylphthalic anhydride, Rf = 0.12, (thin layer chromatography on silica gel, eluent: ethyl acetate).

4-Trifluoromethylphthalic anhydride can be prepared by adaptation or application of the method described by Cavalieri et al., J. Med. Chem., 13(1), 148-149, (1970).

Example 28:

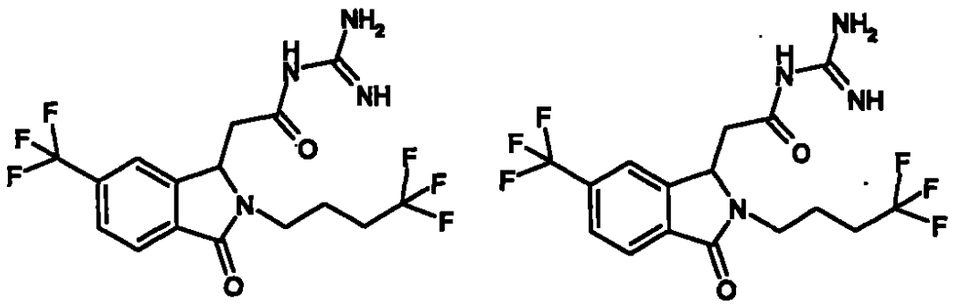
N-[2-(5-Chloro-3-oxo-2-(4,4,4-trifluorobutyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]-guanidine and N-[2-(6-chloro-3-oxo-2-(4,4,4-trifluorobutyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine



N-[(5-Chloro-3-oxo-2-(4,4,4-trifluorobutyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine and N-[(6-chloro-3-oxo-2-(4,4,4-trifluorobutyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]-guanidine are prepared in the form of a mixture of two regioisomers as described in Example 8, Rf = 0.11 (thin layer chromatography on silica gel, eluent: ethyl acetate/methanol (5:1 by volume)). Mass spectrum: ES^+: m/e 377.

Example 29:

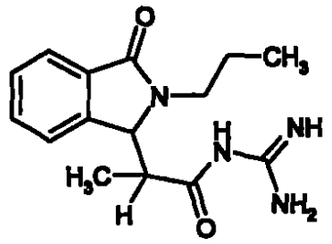
N-[2-(3-Oxo-2-(4,4,4-trifluorobutyl)-5-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetyl]guanidine and N-[2-(3-Oxo-2-(4,4,4-trifluorobutyl)-6-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine



N-[(3-Oxo-2-(4,4,4-trifluorobutyl)-5-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]-guanidine and N-[(3-Oxo-2-(4,4,4-trifluorobutyl)-6-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine are prepared in the form of a mixture of two regioisomers as described in Example 27, starting with 4-trifluoromethyl-N-(4,4,4-trifluorobutyl)phthalimide, Rf = 0.12 (thin layer chromatography on silica gel, eluent: ethyl acetate/methanol (5:1 by volume)). Mass spectrum: ES^+: m/e 411.

Example 30:

a) N-[2-(3-oxo-2-propyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)propionyl]guanidine



3.75 g (39.2 mmol) of guanidinium chloride are dissolved in 20 cm^3 of dimethylformamide and 3.96 g (35.3 mmol) of potassium tert-butoxide are added. The mixture is stirred for 45 minutes at a temperature in the region of 20°C, followed by dropwise addition of a solution of 1.08 g (3.92 mmol) of ethyl 2-methyl-3-(2-propylcarbamoylphenyl)acrylate in 15 cm^3 of dimethylformamide. After stirring at a temperature in the region of 20°C for about 16 hours, the solvent is evaporated off and the residue is dissolved in aqueous 2N hydrochloric acid solution. After extraction once with dichloromethane, the aqueous phase is basified with potassium hydroxide to pH 12 and the precipitate thus obtained is filtered off*. This precipitate is taken up in aqueous 2N hydrochloric acid solution, filtered off and then freeze dried; about 400 mg

of one of the two diastereomers produced (diastereomer A) are thus obtained in the form of the hydrochloride enriched in a ratio of about 6:1 (MS(ES): M+H: 289.1).

* The first filtrate obtained is subjected to a double extraction with dichloromethane. The combined organic extracts are dried over sodium sulphate and then concentrated. The residue is taken up in aqueous 2N hydrochloric acid solution, filtered and then freeze dried. 77 mg of the second diastereomer (diastereomer B) are thus isolated in the form of the hydrochloride enriched in a ratio of 10:1 (MS (ES): M+H: 289.1).

Diastereomer A is resolved into two enantiomers by HPLC chromatography on a chiral column (Chiralpak AD 250 × 4.6), eluting with an acetonitrile/isopropanol/n-heptane mixture (50/3/4 by volume) containing 0.3% diethylamine; flow rate: 1 ml/min. Enantiomer A1: 3.106 min, and enantiomer A2: 3.522 min, are thus obtained.

Both enantiomers are converted to the corresponding trifluoroacetates by dissolving the free bases in aqueous diluted trifluoroacetic-acid, followed by a freeze drying procedure; enantiomer A1 in the form of the trifluoroacetate (α_D^{20} = - 73° in methanol at 0.1%), enantiomer A2 in the form of the trifluoroacetate, (α_D^{20} = + 56° in methanol at 0.1%).

b) Ethyl 2-methyl-3-(2-propylcarbamoylphenyl)acrylate

A solution of 0.69 cm^3 (5.0 mmol) of triethylamine and 1.64 g (5.0 mmol) of O-[(cyano-(ethoxycarbonyl)methylene)amino]-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoroborate ("TOTU") in 6 cm^3 of dimethylformamide is added at 0°C to a solution of 1.17 g (5.0 mmol) of 2-(2-ethoxycarbonylpropen-1-yl)benzoic acid in 10 cm^3 of dimethylformamide. After stirring for 30 minutes at 0°C and then for 30 minutes at a temperature in the region of 20°C, this solution is introduced dropwise into a second solution consisting of 296 mg (5.0 mmol) of n-propylamine and 0.69 cm^3 (5.0 mmol) of triethylamine in 10 cm^3 of dimethylformamide, and the mixture is stirred for a further 6 hours at a temperature in the region of 20°C. After leaving the solution to stand overnight, the solvent is removed under vacuum and the residue is dissolved in ethyl

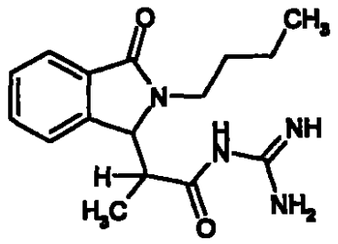
acetate. After washing twice with sodium bicarbonate solution and then once with sodium chloride solution, the organic phase is dried over sodium sulphate and then concentrated. 1.10 g of ethyl 2-methyl-3-(2-propylcarbamoylphenyl)acrylate are thus obtained in the form of a yellowish oil, which can be reacted in the following step without further purification.

c) 2-(2-Ethoxycarbonylpropen-1-yl)benzoic acid

A mixture of 5.0 g (33.3 mmol) of 2-formylbenzoic acid and 14.5 g (40.0 mmol) of ethyl 2-(triphenylphosphanylidene)propionate in 100 cm^3 of dimethylformamide is stirred at a temperature in the region of 20°C for 1 hour. After removal of the solvent, the residue is dissolved in dichloromethane and then extracted twice with sodium bicarbonate solution. The aqueous phases are combined, washed with dichloromethane and then acidified with aqueous 6N hydrochloric acid solution to a pH of between 1 and 2. After extracting twice with dichloromethane, the organic phases are combined, dried over magnesium sulphate and then concentrated. 2-(2-Ethoxycarbonylpropen-1-yl)benzoic acid is thus obtained in the form of a yellow oil, which is used directly in the following step without further purification

Example 31:

a) N-[2-(2-Butyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)propionyl]guanidine



N-[2-(2-Butyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)propionyl]guanidine is prepared as described in Example 30, starting with 3.63 g (38.0 mmol) of guanidinium chloride in 20 cm^3 of dimethylformamide and 3.84 g (34.2 mmol) of potassium tert-butoxide. The mixture is stirred for 45 minutes at a temperature in the region of 20°C, followed by dropwise addition of a solution of 1.10 g (3.80 mmol) of ethyl 3-(2-butyl-carbamoylphenyl)-2-methylacrylate in 15 cm^3 of dimethylformamide, and the mixture is stirred for 3 hours at a temperature in the region of 20°C. After leaving the solution to

stand overnight, the solvent is removed and the residue is dissolved in aqueous 2N hydrochloric acid solution. After extracting once with dichloromethane, the organic phase is concentrated and the residue is then taken up in aqueous 2N hydrochloric acid solution, filtered and then freeze dried. 1.07 g of N-[2-(2-butyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)propionyl]guanidine are thus obtained in the form of a mixture of the diastereomers. The pH of the aqueous phase is adjusted to a value of 12 with potassium hydroxide and the precipitate thus obtained is filtered off*. The solid thus obtained is taken up in aqueous 2N hydrochloric acid solution and, after filtration and a freeze drying procedure, about 106 mg of one of the two diastereomers produced (diastereomer A) are obtained in the form of the hydrochloride enriched in a ratio of 5:1 (MS(ES): M+H: 303.1).

* The first filtrate obtained is subjected to a double extraction with dichloromethane. The combined organic extracts are dried over sodium sulphate and then concentrated. The residue is taken up in aqueous 2N hydrochloric acid solution, filtered and then freeze dried; 38 mg of the second diastereomer (diastereomer B) are thus isolated in the form of the hydrochloride enriched in a ratio of greater than 10:1 (MS (ES): M+H: 303.1).

Diastereomer A is resolved into two enantiomers by HPLC chromatography on a chiral column (Chiralpak AD 250 x 4.6), eluting with an acetonitrile/isopropanol/n-heptane mixture (50/3/4 by volume) containing 0.3% diethylamine; flow rate: 1 ml/min. Enantiomer A1: 3.195 min, enantiomer A2: 3.714 min, are thus obtained.

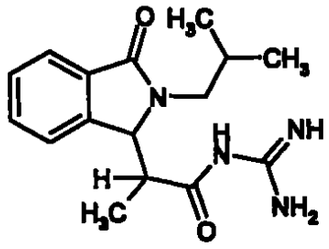
Both enantiomers are converted to the corresponding trifluoroacetates by dissolving the free bases in aqueous diluted trifluoroacetic-acid, followed by a freeze drying procedure; enantiomer A1 in the form of the trifluoroacetate (α_D^{20} = - 32° in methanol at 0.2%), enantiomer A2 in the form of the trifluoroacetate, (α_D^{20} = + 42° in methanol at 0.2%).

b) Ethyl 3-(2-butylcarbamoylphenyl)-2-methylacrylate

Ethyl 3-(2-butylcarbamoylphenyl)-2-methylacrylate is prepared as described in Example 30, starting with 1.17 g (5.0 mmol) of 2-(2-ethoxycarbonylpropen-1-yl)benzoic acid in 10 cm^3 of dimethylformamide, a solution of 0.69 cm^3 (5.0 mmol) of triethylamine, 1.64 g (5.0 mmol) of O-[(cyano(ethoxycarbonyl)methylene)amino]-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoroborate ("TOTU") in 6 cm^3 of dimethylformamide and a second solution consisting of 366 mg (5.0 mmol) of n-butylamine and 0.69 cm^3 (5.0 mmol) of triethylamine in 10 cm^3 of dimethylformamide. 1.13 g of ethyl 3-(2-butylcarbamoylphenyl)-2-methylacrylate are thus obtained in the form of a yellowish oil, which can be reacted in the following step without further purification.

Example 32:

a) N-[2-(2-Isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)propionyl]guanidine



N-[2-(2-Isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)propionyl]guanidine is prepared as described in Example 30, starting with 3.73 g (39.0 mmol) of guanidinium chloride in 20 cm^3 of dimethylformamide and 3.94 g (35.1 mmol) of potassium tert-butoxide. The mixture is stirred for 45 minutes at a temperature in the region of 20°C, followed by dropwise addition of a solution of 1.13 g (3.90 mmol) of ethyl 3-(2-isobutylcarbamoylphenyl)-2-methylacrylate in 15 cm^3 of dimethylformamide, and the mixture is stirred for 3 hours at a temperature in the region of 20°C. After leaving the solution to stand overnight, the solvent is removed and the residue is dissolved in aqueous 2N hydrochloric acid solution. After extracting once with dichloromethane, the organic phase is concentrated and the residue is then taken up in 2N hydrochloric acid solution, filtered and then freeze dried. 862 mg of N-[2-(2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)propionyl]guanidine are thus obtained in the form of a mixture of the diastereomers. The pH of the aqueous phase is adjusted to a value of 12 with

potassium hydroxide and the precipitate thus obtained is filtered off*. The solid thus obtained is taken up in aqueous 2N hydrochloric acid solution and, after filtration and a freeze drying procedure, about 255 mg of one of the two diastereomers produced (diastereomer A) are obtained in the form of the hydrochloride enriched in a ratio of 9:1 (MS(ES): M+H: 303.1).

* The first filtrate obtained is subjected to double extraction with dichloromethane. The combined organic extracts are dried over sodium sulphate and then concentrated. The residue is taken up in aqueous 2N hydrochloric acid solution, filtered and then freeze dried; 78 mg of the second diastereomer (diastereomer B) are thus isolated in the form of the hydrochloride enriched in a ratio of greater than 10:1 (MS (ES): M+H: 303.1).

Diastereomer A is resolved into two enantiomers by HPLC chromatography on a chiral column (Chiralpak AD 250 × 4.6), eluting with an acetonitrile/isopropanol/n-heptane mixture (50/3/4 by volume) containing 0.3% diethylamine; flow rate: 1 ml/min. Enantiomer A1: 3.895 min, enantiomer A2: 4.437 min, are thus obtained.

Both enantiomers are converted to the corresponding trifluoroacetates by dissolving the free bases in aqueous diluted trifluoroacetic-acid, followed by a freeze drying procedure; enantiomer A1 in the form of the trifluoroacetate (α_D^{20} = - 43° in methanol at 0.2%), enantiomer A2 in the form of the trifluoroacetate, (α_D^{20} = + 57° in methanol at 0.2%).

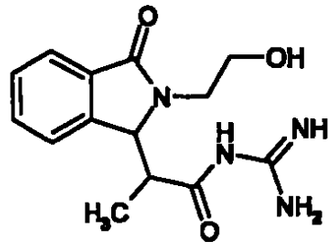
b) Ethyl 3-(2-isobutylcarbamoylphenyl)-2-methylacrylate

Ethyl 3-(2-isobutylcarbamoylphenyl)-2-methylacrylate is prepared as described in Example 30, starting with 1.17 g (5.0 mmol) of 2-(2-ethoxycarbonylpropen-1-yl)benzoic acid in 10 cm^3 of dimethylformamide, a solution of 0.69 cm^3 (5.0 mmol) of triethylamine, 1.64 g (5.0 mmol) of O-[(cyano(ethoxycarbonyl)methylene)amino]-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoroborate ("TOTU") in 6 cm^3 of dimethylformamide and a second solution consisting of 366 mg (5.0 mmol) of isobutylamine, 0.69 cm^3 (5.0 mmol) of triethylamine in 10 cm^3 of dimethylformamide. 1.15 g of ethyl 3-(2-

isobutylcarbamoylphenyl)-2-methylacrylate are thus obtained in the form of a yellowish oil, which can be reacted in the following step without further purification.

Example 33:

a) N-[2-(2-Hydroxyethyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)propionyl]guanidine



N-[2-(2-Hydroxyethyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)propionyl]guanidine is prepared as described in Example 30, starting with 3.75 g (39.2 mmol) of guanidinium chloride in 20 cm^3 of dimethylformamide and 3.96 g (35.3 mmol) of potassium tert-butoxide. The mixture is stirred for 45 minutes at a temperature in the region of 20°C, followed by dropwise addition of a solution of 1.09 g (3.92 mmol) of ethyl 3-[2-(2-hydroxyethylcarbamoyl)phenyl]-2-methylacrylate in 15 cm^3 of dimethylformamide, and the mixture is stirred for 3 hours at a temperature in the region of 20°C. After leaving the solution to stand overnight, the solvent is removed and the residue is dissolved in aqueous 2N hydrochloric acid solution. After extraction once with dichloromethane, the pH of the aqueous phase is adjusted to a value of 12 with potassium hydroxide and the precipitate thus obtained is filtered off*. The solid thus obtained is taken up in aqueous 2N hydrochloric acid solution and, after filtration and a freeze drying procedure, about 207 mg of one of the two diastereomers produced (diastereomer A) are thus obtained in the form of the hydrochloride enriched in a ratio of 10:1 (MS (ES): M+H: 291.1).

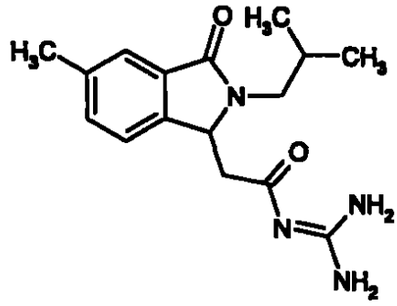
* The first filtrate obtained is subjected to a double extraction with dichloromethane. The combined organic extracts are dried over sodium sulphate and then concentrated. The residue is taken up in aqueous 2N hydrochloric acid solution, filtered and then freeze dried; 50 mg of a mixture of the two diastereomers (diastereomers A and B) are thus isolated in the form of the hydrochloride, in a 1:1 proportion (MS(ES): M+H: 291.1).

b) Ethyl 3-[2-(2-hydroxyethylcarbamoyl)phenyl]-2-methylacrylate

Ethyl 3-[2-(2-hydroxyethylcarbamoyl)phenyl]-2-methylacrylate is prepared as described in Example 30, starting with 1.17 g (5.0 mmol) of 2-(2-ethoxycarbonylpropen-1-yl)benzoic acid in 10 cm^3 of dimethylformamide, a solution of 0.69 cm^3 (5.0 mmol) of triethylamine and 1.64 g (5.0 mmol) of O-[(cyano(ethoxycarbonyl)methylene)amino]-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoroborate ("TOTU") in 6 cm^3 of dimethylformamide, and a second solution consisting of 306 mg (5.0 mmol) of ethanolamine and 0.69 cm^3 (5.0 mmol) of triethylamine in 10 cm^3 of dimethylformamide. 1.14 g of ethyl 3-[2-(2-hydroxyethylcarbamoyl)phenyl]-2-methacrylate are thus obtained in the form of a yellowish oil, which can be reacted in the following step without further purification.

Example 34:

a) N-[2-(2-Isobutyl-5-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine



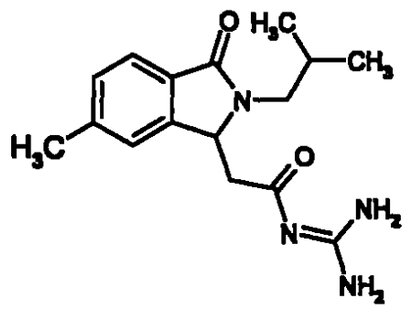
N-[(2-Isobutyl-5-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine is prepared as described in Example 1, starting with 1.75 g of potassium *tert*-butoxide, 1.78 g of guanidinium chloride and 0.9 g of ethyl (2-isobutyl-5-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate. The reaction mixture is stirred at a temperature in the region of 20°C for 40 hours and is then poured into 150 cm^3 of water and extracted with 3 times 150 cm^3 of ethyl acetate. The organic extracts are combined, washed with 3 times 50 cm^3 of water, dried over magnesium sulphate, filtered and then concentrated to dryness under reduced pressure (2.7 kPa) at a temperature in the region of 40°C. The residue is taken up in diethyl ether and then filtered, giving 0.66 g of N-[(2-isobutyl-5-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine in the form of a white solid melting at 266°C. (Analysis $C_{16}H_{22}N_4O_2$ % calculated C : 63.56, H : 7.33, N : 18.53, O : 10.58 % found C : 63.57, H : 7.48, N : 18.50).

b)Ethyl (2-isobutyl-5-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate

Ethyl (2-isobutyl-5-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate is prepared as described in Example 2, starting with 0.19 g of 75% sodium hydride in 25 cm^3 of 1,2-dimethoxyethane, 1.2 cm^3 of triethyl phosphonoacetate and 0.85 g of 3-hydroxy-2-isobutyl-6-methyl-2,3-dihydroisoindol-1-one. The crude product is purified by chromatography on a column of silica gel (particle size 15-45 µm), eluting with a mixture of dichloromethane/methanol (99/1 by volume). The fractions containing the expected product are combined and concentrated to dryness under reduced pressure (2.7 kPa) at a temperature in the region of 40°C. 1 g of ethyl (2-isobutyl-5-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate is obtained in the form of a colourless oil, which is used directly in the following step.

Example 35:

a) N-[(2-Isobutyl-6-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine



N-[(2-Isobutyl-6-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine is prepared as described in Example 1, starting with 2.52 g of potassium *tert*-butoxide, 2.58 g of guanidinium chloride and 1.3 g of ethyl (2-isobutyl-6-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate. The reaction mixture is stirred at a temperature in the region of 20°C for 40 hours and is then poured into 150 cm^3 of water and extracted with 3 times 150 cm^3 of ethyl acetate. The organic extracts are combined, washed with twice 50 cm^3 of water, dried over magnesium sulphate, filtered and then concentrated to dryness under reduced pressure (2.7 kPa) at a temperature in the region of 40°C. The residue is taken up in diethyl ether and then filtered, giving 0.81 g of N-[(2-isobutyl-6-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine in the form of a white solid melting above 260°C. (Rf = 0.28, thin layer chromatography on silica gel, eluent:

dichloromethane/methanol (90/10 by volume)). (Analysis $C_{16}H_{22}N_4O_2$ % calculated C : 63.56, H : 7.33, N : 18.53, O : 10.58 % found C : 63.40, H : 7.33, N : 18.37).

b) Ethyl (2-isobutyl-6-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate

Ethyl (2-isobutyl-6-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate is prepared as described in Example 2, starting with 0.24 g of 75% sodium hydride in 30 cm^3 of 1,2-dimethoxyethane, 1.5 cm^3 of triethyl phosphonoacetate and 1.1 g of 3-hydroxy-2-isobutyl-5-methyl-2,3-dihydroisoindol-1-one. The crude product is purified by chromatography on a column of silica gel (particle size 15-45 µm), eluting with a mixture of cyclohexane/ethyl acetate (50/50 by volume). The fractions containing the expected product are combined and concentrated to dryness under reduced pressure (2.7 kPa) at a temperature in the region of 40°C. 1.4 g of ethyl (2-isobutyl-6-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetate is obtained in the form of a colourless oil, which is used directly in the following step.

c) 3-Hydroxy-2-isobutyl-5-methyl-2,3-dihydroisoindol-1-one and 3-hydroxy-2-isobutyl-6-methyl-2,3-dihydroisoindol-1-one

3-Hydroxy-2-isobutyl-5-methyl-2,3-dihydroisoindol-1-one and 3-hydroxy-2-isobutyl-6-methyl-2,3-dihydroisoindol-1-one are prepared as described in Example 1, starting with 6.7 g of N-isobutyl-4-methylphthalimide in 65 cm^3 of methanol and 1.7 g of potassium borohydride. The reaction mixture is stirred at a temperature in the region of 20°C for 16 hours, 0.3 g of potassium borohydride is then added, and the reaction mixture is stirred at a temperature in the region of 20°C for two hours. The mixture is then cooled to a temperature in the region of 0°C, and 40 cm^3 of distilled water are added dropwise. The precipitate obtained is filtered off, and the filtrate is then concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 25°C. The residue is purified by chromatography under a pressure of argon (50 kPa), on a column of silica gel (particle size 40-63 µm), eluting successively with mixtures of cyclohexane/ethyl acetate (70/30; 60/40 by volume). The fractions containing a mixture of the two expected products are combined and concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 25°C. 2.27 g of a mixture of 3-hydroxy-2-isobutyl-5-methyl-2,3-dihydroisoindol-1-one and 3-hydroxy-2-isobutyl-6-

methyl-2,3-dihydroisoindol-1-one are thus obtained in the form of a white solid (Rf = 0.54, thin layer chromatography on silica gel, eluent: cyclohexane/ethyl acetate (50/50 by volume)). A second batch starting with 3.5 g of N-isobutyl-4-methylphthalimide in the same way yields 2.2 g of a mixture of 3-hydroxy-2-isobutyl-5-methyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one and 3-hydroxy-2-isobutyl-6-methyl-2,3-dihydroisoindol-1-one in the form of a white solid. The two batches are combined and then separated by HPLC chromatography on a system comprising two columns of 60 mm in diameter in series containing, respectively, 700 g and 475 g of CHIRALPAK AS chiral stationary phase with a particle size of 20 μm, eluting with a heptane/isopropanol mixture (90/10 by volume) at a flow rate of 90 ml/min. The first and second isomers eluted correspond to the first pair of regioisomers. The third and fourth isomers eluted correspond to the second pair of regioisomers. Three injections of 1 g, 1.6 g and 1.7 g, respectively, were performed under these conditions. Concentrating the fractions under reduced pressure (1 kPa) at a temperature in the region of 40°C gives the following: 0.77 g of (+)-3-hydroxy-2-isobutyl-5-methyl-2,3-dihydroisoindol-1-one in the form of a white solid (α_D^{20} = +17.3°±0.8° in methanol, at a concentration of 0.5%), 1.09 g of (+)-3-hydroxy-2-isobutyl-6-methyl-2,3-dihydroisoindol-1-one in the form of a white solid, (α_D^{20} = +23.2°±0.7° in methanol, at a concentration of 0.5%), 1.17 g of (-)-3-hydroxy-2-isobutyl-6-methyl-2,3-dihydroisoindol-1-one in the form of a white solid (α_D^{20} = -20.1°±0.8° in methanol, at a concentration of 0.5%), and 0.85 g of (-)-3-hydroxy-2-isobutyl-5-methyl-2,3-dihydroisoindol-1-one in the form of a white solid, (α_D^{20} = -15.6°±0.6° in dichloromethane, at a concentration of 0.5%).

d) N-Isobutyl-4-methylphthalimide

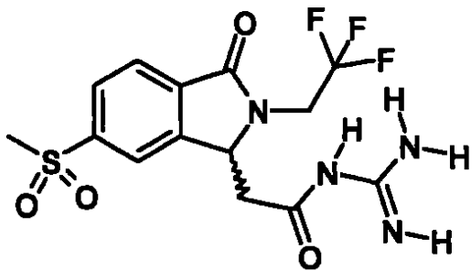
N-Isobutyl-4-methylphthalimide is prepared as described in Example 2, starting with 6.0 g of 4-methylphthalic anhydride, 3.7 cm^3 of isobutylamine and a catalytic amount of para-toluenesulphonic acid in 60 cm^3 of toluene. The reaction mixture is heated at a temperature in the region of 140°C for three hours and is then cooled to a temperature in the region of 20°C. The reaction mixture is concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C. The residue is taken up in 50 cm^3 of saturated aqueous sodium bicarbonate solution, and the mixture is then

extracted twice with 75 cm^3 of dichloromethane. The organic extracts are combined, dried over sodium sulphate, filtered and then concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 30°C, giving 6.7 g of N-isobutyl-4-methylphthalimide in the form of a white solid melting at 102°C.

Example 36

a) (R)- N-{2-[6-Methanesulfonyl-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidine and

(S)- N-{2-[6-Methanesulfonyl-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidine



1.6 g of KOtBu were dissolved using 22 ml of DMF(anhydrous). This solution was added to a solution prepared of 1.5 g guanidine-hydrochloride using 15 ml of DMF(anhydrous). The mixture was stirred for 30 minutes at ambient temperature. Then, a solution prepared of 1.1 g [6-methanesulfonyl-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetic acid ethyl ester using 15 ml DMF(anhydrous) was added. The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 22 h. Afterwards, the mixture was taken up in 500 ml of semisaturated aqueous $NaHCO_3$ solution and extracted twice using 200 ml of ethyl acetate each time. The EA layer was dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed in vacuo. Chromatography on silica gel using EA/MeOH 3:1 yielded 0.28 g of an amorphous solid (R_f (EA/MeOH 3:1) = 0.15; MS (ES+) : 393 $(M+1)^+$).

b) [6-Methanesulfonyl-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetic acid ethyl ester

0.56 g of a 60% suspension of NaH in mineral oil were suspended in 20 ml of DME. Afterwards, 2.8 ml of (diethoxy-phosphoryl)-acetic acid ethyl ester were added

dropwise at ambient temperature and the mixture stirred for 1 h at that temperature. A solution prepared of 3-hydroxy-5-methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-2,3-dihydro-isoindol-1-one using 30 ml of DME was then added and the mixture was heated up to reflux. The mixture was refluxed for 4 h and then allowed to cool to ambient temperature. 300 ml of EA were added and the mixture was washed 3 times using 100 ml of saturated aqueous $NaHCO_3$ solution each time. The aqueous layer was then extracted twice using 100 ml of EA each time. The combined EA layers were dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed in vacuo. Chromatography on silica gel using MTB yielded 1.1 g of a colourless oil (R_f (MTB) = 0.40; MS (DCI) : 380 $(M+1)^+$).

b) 3-Hydroxy-5-methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-2,3-dihydro-isoindol-1-one

3.4 g of 5-methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-isoindole-1,3-dione were dissolved using 240 ml of MeOH. 0.63 g of KBH_4 were then added in small portions at ambient temperature. The reaction mixture was stirred for 20 h at ambient temperature and subsequently poured into 1 l of water at 0°C. The aqueous layer was then extracted three times using 300 ml of CH_2Cl_2 each time. Then, the aqueous layer was extracted four times using 300 ml of EA each time. Each organic layer was dried separately over Na_2SO_4. The solvents were removed in vacuo. The EA layer yielded 1.4 g pure product as a pale yellow oil. The CH_2Cl_2 layer was chromatographed on silica gel using EA/HEP 1:2 yielding another 1.5 g of product (R_f (EA/HEP 1:2) = 0.035; MS (DCI) : 310 $(M+1)^+$)

c) 5-Methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-isoindole-1,3-dione

4.0 g of 5-methylsulfanyl-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-isoindole-1,3-dione were dissolved using 100 ml of CH_2Cl_2 and 7.2 g of 3-chloro-benzenecarboperoxoic acid added in small portions at ambient temperature. The mixture was stirred at ambient temperature for 12 h and left at that temperature for another 60 h. Thereafter, 400 ml of CH_2Cl_2 were added, washed twice using 150 ml of saturated aqueous Na_2SO_3, and finally washed three times using semisaturated aqueous Na_2CO_3. The organic layer was

dried over Na_2SO_4. The solvents were removed in vacuo to yield 3.4 g of an amorphous solid (R_f (EA) = 0.13; MS (DCI) : 308 $(M+1)^+$).

d) 5-Methylsulfanyl-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-isoindole-1,3-dione

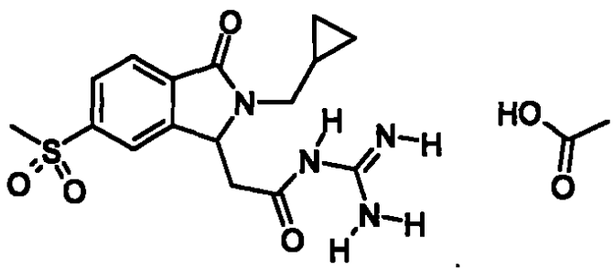
4.0 g of 5-chloro-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-isoindole-1,3-dione (see example 23), 4.1 g K_2CO_3, and 1.1 g of sodium methanethiolate were suspended using 50 ml of DMF(anhydrous). The mixture was stirred at 80°C for 9 h and, after cooling, it was diluted with 400 ml of semisaturated aqueous $NaHCO_3$ solution and extracted four times using 200 ml of ethyl acetate each time. The organic layer was dried over Na_2SO_4. The solvents were removed in vacuo to yield 4.1 g of an amorphous solid (R_f (EA/HEP 1:2) = 0.43; MS (DCI) : 276 $(M+1)^+$).

The title compounds of example 36a and 36b were prepared by chromatography of 270 mg of example 36 on Chiralpak AD-H, 250 x 20 mm, 10 µm using ACN/HEP/i-PrOH 50:6:3 at a flow of 6 ml/minute:

Example 36a
Yield 12 mg of an amorphous solid.
Analytical HPLC on Chiralpak AD-H/33, 250 x 4.6 using ACN/HEP/i-PrOH 50:6:3 at a flow of 1 ml/minute: RT = 3.772 minutes

Example 36b
Yield 11 mg of an amorphous solid.
Analytical HPLC on Chiralpak AD-H/33, 250 x 4.6 using ACN/HEP/i-PrOH 50:6:3 at a flow of 1 ml/minute: RT = 5.601 minutes

Example 37
N-[2-(2-Cyclopropylmethyl-6-methanesulfonyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetyl]-guanidinium acetate

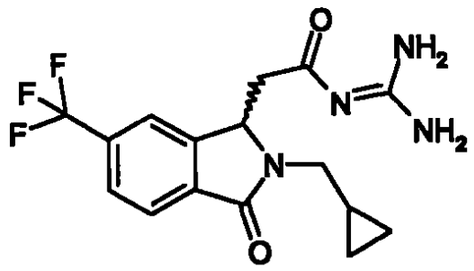


The title compound of example 37 was synthesized analoguously to example 36 using 5-chloro-2-cyclopropylmethyl-isoindole-1,3-dione (see example 24) as the starting material.

(R_f (EA/5% HOAc) = 0.047; MS (ES+) : 365 $(M+1)^+$)

Example 38

a) (R)- N-[2-(2-Cyclopropylmethyl-3-oxo-6-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetyl]-guanidine and
(S)- N-[2-(2-Cyclopropylmethyl-3-oxo-6-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetyl]-guanidine



0.3 g of (2-cyclopropylmethyl-3-oxo-6-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetic acid were dissolved using 5 ml of NMP(anhydrous). 0.3 g CDI were added and the mixture stirred for 17 h at ambient temperature to yield the 2-cyclopropylmethyl-3-(2-imidazol-1-yl-2-oxo-ethyl)-5-trifluoromethyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one intermediate. In the meantime, 0.55 g guanidine hydrochloride and 0.54 g KOtBu were suspended using 10 ml NMP(anhydrous) and the mixture stirred for 30 minutes at ambient temperature. Thereafter, this solution was added to the above imidazolide and the reaction mixture was left for 15 h at ambient temperature. 100 ml of EA were added

and washed three times using 100 ml of semisaturated aqueous $NaHCO_3$ solution each. The organic layer was dried over $MgSO_4$ and the solvent was removed in vacuo. Chromatography on silica gel using EA/MeOH 3:1 yielded 0.21 g of an amorphous solid (R_f (EA/MeOH 5:1) = 0.25; MS (ES+) : 355 $(M+1)^+$).

b) (2-Cyclopropylmethyl-3-oxo-6-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetic acid

1.0 g of (2-cyclopropylmethyl-3-oxo-6-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetic acid ethyl ester were dissolved using 10 ml of ethanol and 3.5 ml of a 1 N aqueous solution of NaOH added. The mixture was stirred for 3 h at ambient temperature and then the solvent removed in vacuo. Afterwards, 30 ml of water were added and the pH of the solution adjusted to pH=2 using aqueous HCl-solution. The solution was then extracted three times using 50 ml of EA each. The organic layer was dried over $MgSO_4$ and the solvent was removed in vacuo to yield 0.35 g of an amorphous solid (R_f (EA/MeOH 5:1) = 0.43; MS (ES+) : 314 $(M+1)^+$).

c) A mixture of (2-cyclopropylmethyl-3-oxo-6-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetic acid ethyl ester and (2-Cyclopropylmethyl-3-oxo-5-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetic acid ethyl ester was synthesized analoguously to example 8.
To separate the regioisomers, a chromatography of 10.5 g of the mixture was carried out in 9 runs on a Merck Lichrospher column, RP18, 10µm 50*250mm. Conditions as follows:

Flow 150ml/minute
Eluent A: Water + 0.2% TFA
Eluent B: Acetonitrile

Minute 00: 65% A, 35% B
Minute 38: 65% A, 35% B

Minute 40: 10% A, 90% B
Minute 45: 10% A, 90% B
Minute 46: 65% A, 35% B
Minute 50: 65% A, 35% B

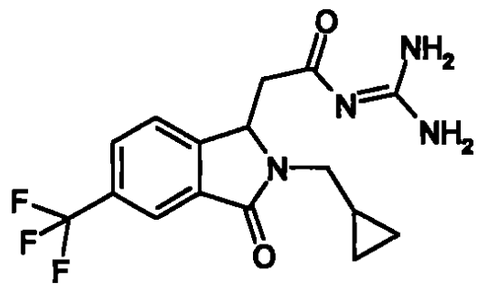
Yield:
0.84 g of (2-cyclopropylmethyl-3-oxo-5-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetic acid ethyl ester
R_f (DIP) = 0.24
and
1.0 g of (2-cyclopropylmethyl-3-oxo-6-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetic acid ethyl ester
R_f (DIP) = 0.30

The title compounds of example 38a and 38b were prepared by chromatography of 207 mg of example 38 on Chiralcel OJ, 250 x 50 mm, 20 µm using HEP/EtOH/MeOH 25:1:1 + 0.1% DEA at a flow of 100 ml/minute:

Example 38a
Yield 30 mg of an amorphous solid.
Analytical HPLC on Chiralcel OJ/16, 250 x 4.6 using HEP/EtOH/MeOH 25:1:1 + 0.1% DEA at a flow of 1.0 ml/minute: RT = 8.763 minutes

Example 38b
Yield 25 mg of an amorphous solid.
Analytical HPLC on Chiralcel OJ/16, 250 x 4.6 using ACN/HEP/i-PrOH 50:5:2 +0.3% DEA at a flow of 1.0 ml/minute: RT = 10.598 minutes

Example 39
N-[2-(2-Cyclopropylmethyl-3-oxo-5-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetyl]-guanidine



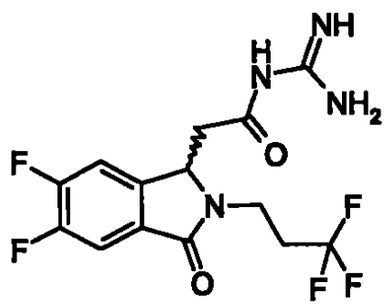
The title compound of example 39 was synthesized analoguously to example 38 using (2-cyclopropylmethyl-3-oxo-5-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetic acid ethyl ester as the starting material.

(R_f (EA/MeOH 3:1) = 0.21; MS (ES+) : 355 $(M+1)^+$).

Example 40

(R)- N-{2-[5,6-Difluoro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoro-propyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidine and

(S)- N-{2-[5,6-Difluoro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoro-propyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidine



The title compound of example 40 was synthesized analogously to example 27.

(R_f (EA/MeOH 3:1) = 0.33; MS (ES+) : 365 $(M+1)^+$).

The title compounds of example 40a and 40b were prepared by chromatography of 207 mg of example 40 on Chiralpak AD-H, 250 x 20 mm, 10 µm using ACN/HEP/i-PrOH 50:3:6 + 0.1% DEA at a flow of 19 ml/minute:

Example 40a

Yield 30 mg of an amorphous solid.

Analytical HPLC on Chiralpak AD-H/33, 250 x 4.6 using ACN/HEP/I-PrOH 50:3:6 + 0.1% DEA at a flow of 1.0 ml/minute: RT = 4.708 minutes

Example 40b

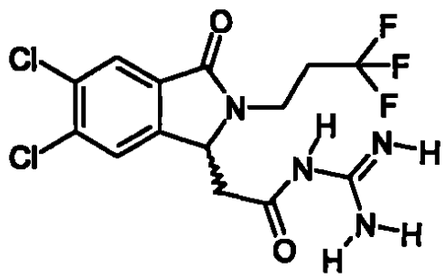
Yield 30 mg of an amorphous solid.

Analytical HPLC on Chiralpak AD-H/33, 250 x 4.6 using ACN/HEP/I-PrOH 50:3:6 + 0.1% DEA at a flow of 1.0 ml/minute: RT = 9.719 minutes

Example 41

(R)- N-{2-[5,6-Dichloro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoro-propyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidine and

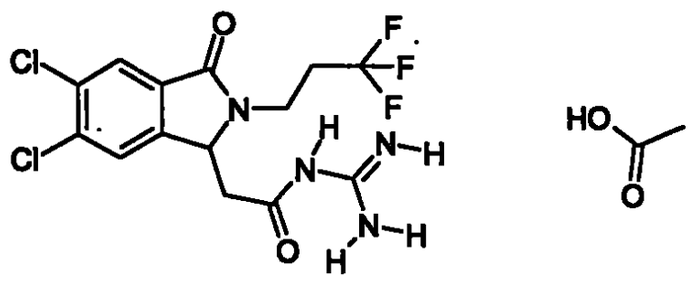
(S)- N-{2-[5,6-Dichloro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoro-propyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidine



The title compounds of example 41 were synthesized analogously to example 27. The free base was converted to the acetate during chromatography on silica gel using EA/5% HOAc.

Example 41a

N-{2-[5,6-Dichloro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoro-propyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]- acetyl}-guanidinium acetate



(R_f (EA/5% HOAc) = 0.16; MS (ES+) : 397 $(M+1)^+$).

The title compounds of example 41b and 41c were prepared by chromatography of 530 mg of example 41a on Chiralcel OJ, 250 x 50 mm, 20 µm using HEP/EtOH/MeOH 10:1:1 + 0.1% DEA at a flow of 100 ml/minute:

Example 41b

Yield 165 mg of the amorphous free base.

Analytical HPLC on Chiralcel OJ/37, 250 x 4.6 mm, using HEP/EtOH/MeOH 20:1:1 + 0.1% DEA at a flow of 1.0 ml/minute: RT = 11.838 minutes

Example 41c

Yield 122 mg of the amorphous free base.

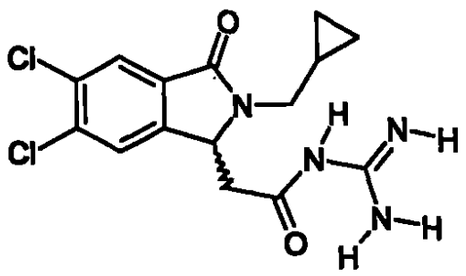
Analytical HPLC on Chiralcel OJ/37, 250 x 4.6 mm, using HEP/EtOH/MeOH 20:1:1 + 0.1% DEA at a flow of 1.0 ml/minute: RT = 16.029 minutes

The title compounds of example 42 to 45 were synthesized analogously to example 8:

Example 42

(R)- N-[2-(5,6-Dichloro-2-cyclopropylmethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetyl]-guanidine and

(S)- N-[2-(5,6-Dichloro-2-cyclopropylmethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetyl]-guanidine



(R_f (EA/MeOH 5:1) = 0.082; MS (ES+) : 355 $(M+1)^+$).

The title compounds of example 42a and 42b were prepared by chromatography of 830 mg of example 42 on Chiralcel OJ, 250 x 50 mm, 20 µm using HEP/EtOH/MeOH 25:1:1 + 0.1% DEA at a flow of 100 ml/minute:

Example 42a

Yield 113 mg of an amorphous solid.

Analytical HPLC on Chiralcel OJ/16, 250 x 4.6 using HEP/EtOH/MeOH 25:1:1 + 0.1% DEA at a flow of 1.0 ml/minute: RT = 11.691 minutes

Example 42b

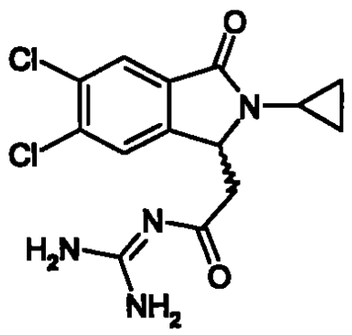
Yield 199 mg of an amorphous solid.

Analytical HPLC on Chiralcel OJ/16, 250 x 4.6 using HEP/EtOH/MeOH 25:1:1 + 0.1% DEA at a flow of 1.0 ml/minute: RT = 14.032 minutes

Example 43

(R)- N-[2-(5,6-Dichloro-2-cyclopropyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetyl]-guanidine and

(S)- N-[2-(5,6-Dichloro-2-cyclopropyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetyl]-guanidine



(R_f (EA/MeOH 2:1) = 0.13; MS (ES+) : 341 $(M+1)^+$).

The title compounds of example 43a and 43b were prepared by chromatography of 110 mg of example 43 on Chiralpak AD-H, 250 x 20 mm, 10 µm using HEP/EtOH/MeOH 1:1:1 + 0.1% DEA at a flow of 10-15 ml/minute:

Example 43a

Yield 60 mg of an amorphous solid.

Analytical HPLC on Chiralpak AD-H/31, 250 x 4.6 using HEP/EtOH/MeOH 1:1:1 + 0.1% DEA at a flow of 1.0 ml/minute: RT = 6.420 minutes

Example 43b

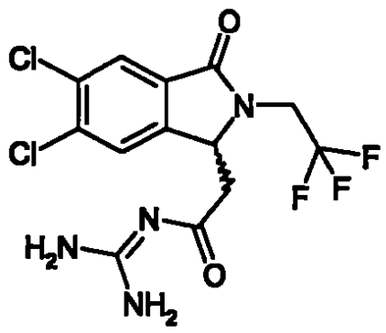
Yield 41 mg of an amorphous solid.

Analytical HPLC on Chiralpak AD-H/31, 250 x 4.6 using HEP/EtOH/MeOH 1:1:1 + 0.1% DEA at a flow of 1.0 ml/minute: RT = 15.401 minutes

Example 44

(R)- N-{2-[5,6-Dichloro-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidine and

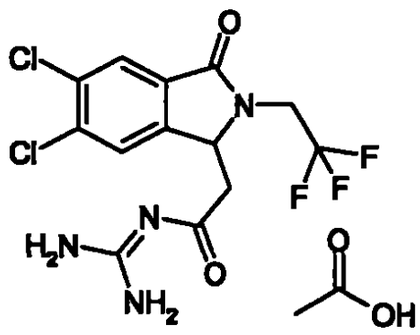
(S)- N-{2-[5,6-Dichloro-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidine



The free base was converted to the acetate during chromatography on silica gel using EA/5% HOAc.

Example 44a

N-{2-[5,6-Dichloro-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]- acetyl}-guanidinium acetate



(R_f (EA/5% HOAc) = 0.27; MS (ES+) : 383 $(M+1)^+$).

The title compounds of example 44b and 44c were prepared by chromatography of 100 mg of example 44a on Chiralpak AD-H, 250 x 20 mm, 10 µm using HEP/EtOH/MeOH 2:1:1 + 0.1% DEA at a flow of 14 ml/minute:

Example 44b

Yield 25 mg of the amorphous free base.

Analytical HPLC on Chiralpak AD-H/31, 250 x 4.6 mm, using HEP/EtOH/MeOH 20:1:1 + 0.1% DEA at a flow of 1.0 ml/minute: RT = 5.027 minutes

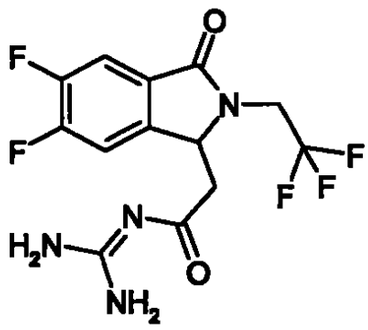
Example 44c

Yield 26 mg of the amorphous free base.

Analytical HPLC on Chiralpak AD-H/31, 250 x 4.6 mm, using HEP/EtOH/MeOH 20:1:1 + 0.1% DEA at a flow of 1.0 ml/minute: RT = 9.012 minutes

Example 45

N-{2-[5,6-Difluoro-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]- acetyl}-guanidine

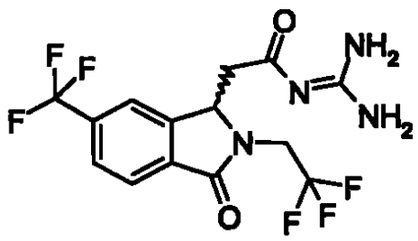


(R_f (EA/MeOH 3:1) = 0.21; MS (ES+) : 351 $(M+1)^+$).

Example 46

(R)- N-{2-[3-Oxo-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-6-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidine and

(S)- N-{2-[3-Oxo-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-6-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidine



The title compounds of example 46a and 46b were prepared by chromatography of 0.56 g of example 21 on Chiralcel OD, 250 x 50 mm, 20 µm using HEP/EtOH/MeOH 50:5:2 at a flow of 100 ml/minute separated the two enantiomers:

Example 46a

Yield 120 mg of an amorphous solid.

Analytical HPLC on Chiralcel OD/20 250 x 4.6 using HEP/EtOH/MeOH 50:5:2 at a flow of 1.0 ml/minute: RT = 9.620 minutes

Example 46b

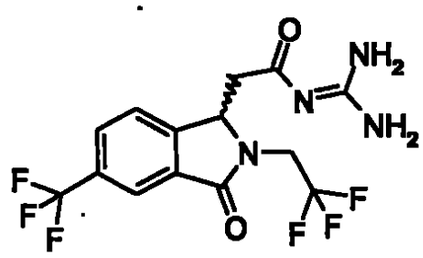
Yield 190 mg of an amorphous solid.

Analytical HPLC on Chiralcel OD/20 250 x 4.6 using HEP/EtOH/MeOH 50:5:2 at a flow of 1.0 ml/minute: RT = 11.899 minutes

Example 47

(R)- N-{2-[3-Oxo-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-5-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidine and

(S)- N-{2-[3-Oxo-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-5-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidine



The title compounds were synthesized analogously to example 21 using [3-Oxo-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-5-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetic acid ethyl ester (example 21) as the starting material (R_f (EA/MeOH 3:1) = 0.40, MS (ES+) : 383 $(M+1)^+$).

Chromatography on Chiralpac AD-H, 250 x 20 mm, 10 µm using ACN/HEP/I-PrOH 50:5:2 + 0.3% DEA at a flow of 3 to 6 ml/minute separated the enantiomers:

Example 47a

Yield 24 mg of an amorphous solid.

Analytical HPLC on Chiralcel OD/20 250 x 4.6 using ACN/HEP/i-PrOH 50:5:2 + 0.3% DEA at a flow of 1.0 ml/minute: RT = 4.236 minutes

Example 47b

Yield 31 mg of an amorphous solid.

Analytical HPLC on Chiralcel OD/20 250 x 4.6 using ACN/HEP/i-PrOH 50:5:2 + 0.3% DEA at a flow of 1.0 ml/minute: RT = 6.296 minutes

Example 48

N-{2-[3-Oxo-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-6-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidinium hydrogene fumarate,

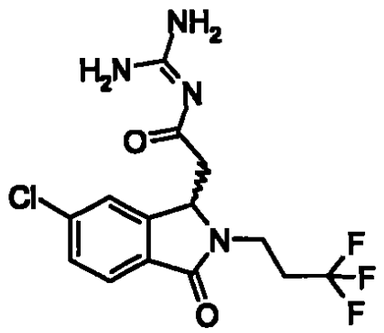
1.5 g of the title compound of example 46b and 0.45 g fumaric acid were dissolved together using acetone/ACN 1:1 + 1 ml of water and stirred for 15 minutes at ambient temperature. The solvents were removed in vacuo, the residue was suspended using 50 ml of CH_2Cl_2 and the product filtered off. The product was dried in vacuo to yield 1.65 g of white crystals, m.p. 202 °C.

The title compounds of example 49 and 50 were prepared by chromatography of 600 mg of example 26 on Chiralpac AD, 250 x 50 mm, 20 µm using ACN/HEP/i-PrOH 50:4:3 + 0.3% DEA at a flow of 100 ml/minute:

Example 49

(R)- N-[2-(6-chloro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]-guanidine and

(S)- N-[2-(6-chloro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]-guanidine



Example 49a

Yield 90 mg of an amorphous solid.

Analytical HPLC on Chiralpac AD/H 250 x 4.6 using ACN/HEP/i-PrOH 50:3:4 +0.3% DEA at a flow of 1.0 ml/minute: RT = 6.092 minutes

Example 49b

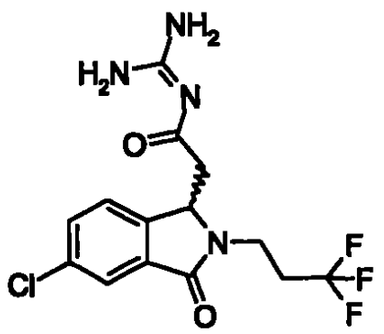
Yield 110 mg of an amorphous solid.

Analytical HPLC on Chiralpac AD/H 250 x 4.6 using ACN/HEP/i-PrOH 50:3:4 +0.3% DEA at a flow of 1.0 ml/minute: RT = 11.876 minutes

Example 50

(R)- N-[2-(5-chloro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]-guanidine and

(S)- N-[2-(5-chloro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]-guanidine



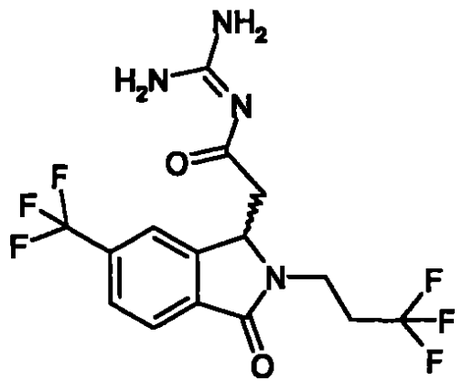
Example 50a

Yield 35 mg of an amorphous solid.
Analytical HPLC on Chiralpac AD/H 250 x 4.6 using ACN/HEP/i-PrOH 50:3:4 +0.3% DEA at a flow of 1.0 ml/minute: RT = 5.663 minutes

Example 50b
Yield 51 mg of an amorphous solid.
Analytical HPLC on Chiralpac AD/H 250 x 4.6 using ACN/HEP/i-PrOH 50:3:4 +0.3% DEA at a flow of 1.0 ml/minute: RT = 23.673 minutes

The title compounds of example 51 and 52 were prepared by chromatography of 280 mg of example 27 on Chiralpac AD, 250 x 50 mm, 20 µm using ACN/HEP/i-PrOH 50:4:3 + 0.3% DEA at a flow of 50 ml/minute:

Example 51
(R)- N-{2-[3-Oxo-6-trifluoromethyl-2-(3,3,3-trifluoro-propyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidine and
(S)- N-{2-[3-Oxo-6-trifluoromethyl-2-(3,3,3-trifluoro-propyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidine



Example 51a
Yield 29 mg of an amorphous solid.
Analytical HPLC on Chiralpac AD/H 250 x 4.6 using ACN/HEP/i-PrOH 50:5:2 +0.3% DEA at a flow of 1.0 ml/minute: RT = 4.037 minutes

Example 51b

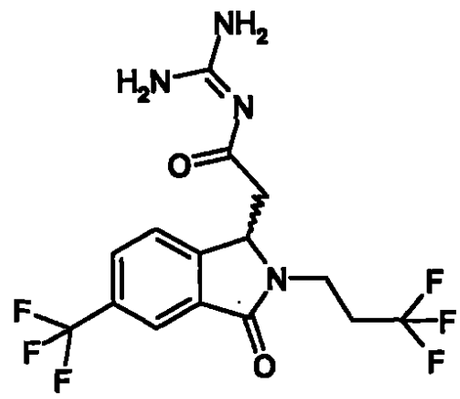
Yield 27 mg of an amorphous solid.

Analytical HPLC on Chiralpac AD/H 250 x 4.6 using ACN/HEP/i-PrOH 50:5:2 +0.3% DEA at a flow of 1.0 ml/minute: RT = 5.083 minutes

Example 52

(R)- N-{2-[3-Oxo-5-trifluoromethyl-2-(3,3,3-trifluoro-propyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidine and

(S)- N-{2-[3-Oxo-5-trifluoromethyl-2-(3,3,3-trifluoro-propyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidine



Example 52a

Yield 15 mg of an amorphous solid.

Analytical HPLC on Chiralpac AD/H 250 x 4.6 using ACN/HEP/i-PrOH 50:5:2 +0.3% DEA at a flow of 1.0 ml/minute: RT = 4.497 minutes

Example 52b

Yield 68 mg of an amorphous solid.

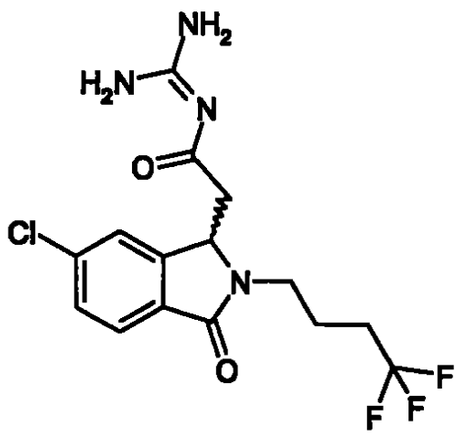
Analytical HPLC on Chiralpac AD/H 250 x 4.6 using ACN/HEP/i-PrOH 50:5:2 +0.3% DEA at a flow of 1.0 ml/minute: RT = 8.228 minutes

The title compounds of example 53 and 54 were prepared by chromatography of 300 mg of example 28 on Chiralpac AD, 250 x 50 mm, 20 µm using ACN/HEP/i-PrOH 50:5:2 + 0.3% DEA at a flow of 100 ml/minute:

Example 53

(R)- N-{2-[6-Chloro-3-oxo-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidine and

(S)- N-{2-[6-Chloro-3-oxo-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidine



Example 53a

Yield 76 mg of an amorphous solid.

Analytical HPLC on Chiralpac AD/H 250 x 4.6 using ACN/HEP/i-PrOH 50:4:3 +0.3% DEA at a flow of 1.0 ml/minute: RT = 5.761 minutes

Example 53b

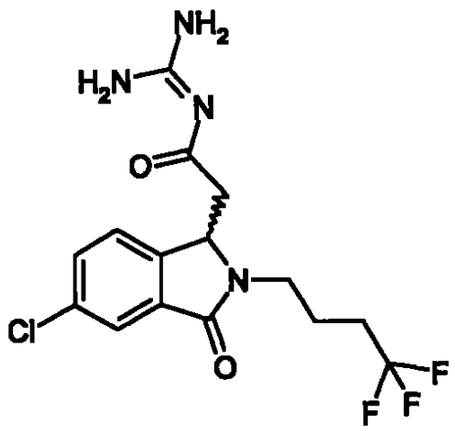
Yield 34 mg of an amorphous solid.

Analytical HPLC on Chiralpac AD/H 250 x 4.6 using ACN/HEP/i-PrOH 50:4:3 +0.3% DEA at a flow of 1.0 ml/minute: RT = 7.079 minutes

Example 54

(R)- N-{2-[5-Chloro-3-oxo-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidine and

(S)- N-[2-[5-Chloro-3-oxo-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl]-guanidine



Example 54a

Yield 34 mg of an amorphous solid.

Analytical HPLC on Chiralpac AD/H 250 x 4.6 using ACN/HEP/i-PrOH 50:4:3 +0.3% DEA at a flow of 1.0 ml/minute: RT = 5.421 minutes

Example 54b

Yield 72 mg of an amorphous solid.

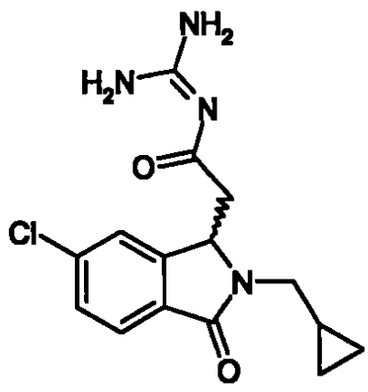
Analytical HPLC on Chiralpac AD/H 250 x 4.6 using ACN/HEP/i-PrOH 50:4:3 +0.3% DEA at a flow of 1.0 ml/minute: RT = 9.865 minutes

The title compounds of example 55 and 56 were prepared by chromatography of 330 mg of example 24 on Chiralpac AD, 250 x 50 mm, 20 µm using ACN/HEP/i-PrOH 50:5:2 + 0.3% DEA at a flow of 100 ml/minute:

Example 55

(R)- N-[2-(6-Chloro-2-cyclopropylmethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetyl]-guanidine and

(S)- N-[2-(6-Chloro-2-cyclopropylmethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetyl]-guanidine



Example 55a

Yield 16 mg of an amorphous solid.

Analytical HPLC on Chiralpac AD/H 250 x 4.6 using ACN/HEP/i-PrOH 50:5:2 +0.3% DEA at a flow of 1.0 ml/minute: RT = 7.330 minutes

Example 55b

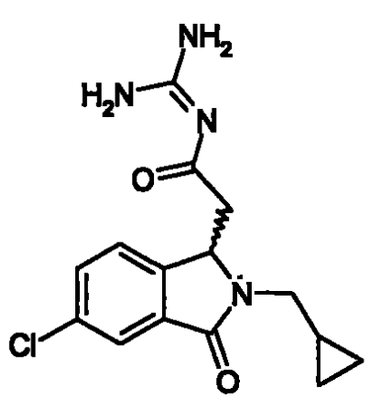
Yield 46 mg of an amorphous solid.

Analytical HPLC on Chiralpac AD/H 250 x 4.6 using ACN/HEP/i-PrOH 50:5:2 +0.3% DEA at a flow of 1.0 ml/minute: RT = 11.908 minutes

Example 56

(R)- N-[2-(5-Chloro-2-cyclopropylmethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetyl]-guanidine and

(S)- N-[2-(5-Chloro-2-cyclopropylmethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetyl]-guanidine



Example 56a

Yield 32 mg of an amorphous solid.

Analytical HPLC on Chiralpac AD/H 250 x 4.6 using ACN/HEP/i-PrOH 50:5:2 +0.3% DEA at a flow of 1.0 ml/minute: RT = 6.821 minutes

Example 56b

Yield 47 mg of an amorphous solid.

Analytical HPLC on Chiralpac AD/H 250 x 4.6 using ACN/HEP/i-PrOH 50:5:2 +0.3% DEA at a flow of 1.0 ml/minute: RT = 27.738 minutes

NHE inhibition methode

The NHE inhibitory activities (IC_{50} values) of the compounds according to the invention were determined by a FLIPR test.

The test is performed in the FLIPR (Fluorescent Imaging Plate Reader) equipped with clear-bottomed and black-walled 96-well microtitration plates. The transfected cell lines expressing the various NHE subtypes (the parental cell line LAP-1 shows no endogenous NHE activity as a result of mutagenesis and subsequent selection) are seeded the preceding day at a density of ~25 000 cells/well.

The growth medium for the transfected cells (Iscove +10% foetal calf serum) also comprises G418 as selection antibiotic to ensure the presence of transfected sequences.

The actual test begins by eliminating the growth medium and adding 100 µl of loading buffer per well (5 µM of BCECF-AM [2',7'-bis(2-carboxyethyl)-5-(6)-carboxyfluoresceine acetoxymethyl ester] in 20 mM of NH_4Cl, 115 mM of choline chloride, 1 mM of $CaCl_2$, 5 mM of KCl, 20 mM of HEPES and 5 mM of glucose; pH 7.4 (adjusted with KOH). The cells are then incubated for 20 minutes at 37°C. This incubation results in the loading of the fluorescent dye into the cells, the fluorescence intensity of which depends on the pH_i, and on the NH_4Cl, which results in a slight basification of the cells.

The precursor BCECF-AM, a non-fluorescent dye, is, as an ester, capable of crossing the membrane. The actual dye, which is incapable of crossing the membrane, is released inside the cell by esterases.

After this 20-minute incubation, the loading buffer, which comprises NH_4Cl and free BCECF-AM, is removed by washing three times in the cell washing device (Tecan Columbus), each wash being performed with 400 µl of washing buffer (133.8 mM of choline chloride, 4.7 mM of KCl, 1.25 mM of $MgCl_2$, 1.25 mM of $CaCl_2$, 0.97 mM of K_2HPO_4, 0.23 mM of KH_2PO_4, 5 mM of HEPES and 5 mM of glucose; pH 7.4 (adjusted with KOH)). The residual volume remaining in the wells is 90 µl (possibly between 50 and 125 µl). This washing step removes the free BCECF-AM and results in an intracellular acidification (pH_i of 6.3-6.4) due to the removal of the external ammonium ions.

As the equilibrium of the intracellular ammonium with the aqueous ammonia and the protons, by removal of the extracellular ammonium and by the subsequent immediate crossing of the aqueous ammonia across the cell membrane, is disrupted, the washing process results in intracellular protons remaining, which is the cause of the intracellular acidification. This acidification can result finally in the death of the cells if it lasts long enough. It is important here for the washing buffer to be free of sodium (<1 mM), otherwise the extracellular sodium ions would result in an immediate increase in the pH_i on account of the activity of the cloned NHE isoforms. It is also important for all the buffers used (loading buffer, washing buffer and regeneration buffer) not to contain any HCO_3-ions, otherwise the presence of bicarbonate would result in the activation of bicarbonate-dependent systems that disrupt the pH_i regulation, which systems are contained in the LAP-1 parental cell line.

The microtiter plates containing acidified cells are then transferred (up to 20 minutes after the acidification) to the FLIPR. In the FLIPR, the intracellular fluorescent dye is activated with light of a wavelength of 488 nm, which is generated by an argon laser, and the measuring parameters (laser power, illumination time and diaphragm of the

CDD camera integrated into the FLIPR) are chosen such that the average value of the fluorescent signal per well is between 30,000 and 35,000 relative fluorescence units.

The actual measurement in the FLIPR starts with a photograph being taken by the CCD camera every two seconds under software control. After 10 seconds, the increase in the intracellular pH is initiated by adding 90 µl of regeneration buffer (133.8 mM of NaCl, 4.7 mM of KCl, 1.25 mM of $MgCl_2$, 1.25 mM of $CaCl_2$, 0.97 mM of K_2HPO_4, 0.23 mM of KH_2PO_4, 10 mM of HEPES and 5 mM of glucose; pH 7.4 (adjusted with NaOH)) using a 96-well pipette device incorporated into the FLIPR. Some wells, to which is added pure regeneration buffer, serve as positive controls (100% NHE activity). The negative controls (0% NHE activity) contain washing buffer. Regeneration buffer with twice the concentration of test substance is added to all the other wells. Measurement in the FLIPR terminates after 60 measurements (two minutes).

The experimental data allow the NHE activities to be calculated for each concentration of test substance and, from these, the IC_{50} values of the substances. For the NHE-1 subtype the following results are obtained.

example No.	IC50 (NHE1) / nM
1	74
2	59
3	50
4	57
5	92
6	211
7	116
8	63
9	156
10	15
11	11
12	7

example No.	IC50 (NHE1) / nM
13	22
14	102
15	16
16	251
17	43
18	26
19	11
20	18
21	4.9
22	100
23	35
24	7.7
25	10
26	8.6
27	22
28	88
29	2344
30	450
(as hydrochlorides)	760
30	210
(as trifluoroacetates)	430
31	300
(as hydrochlorides)	1400
31	440
(as trifluoroacetates)	190
32	130
(as hydrochlorides)	1400
32	170
(as trifluoroacetates)	150
33	3600
	4700
34	25

example No.	IC50 (NHE1) / nM
35	38
36	31
36a	524
36b	6
37	188
38a	249
38b	5
40	29
40a	263
40b	63
41a	3
41b	41
41c	19
42	18
42a	66
42b	3
43	30
43a	53
43b	442
44a	2
44b	13
44c	260
45	212
46a	19
46b	0.2
47a	70
47b	5794
48	0.2
49a	1
49b	13
50a	9
50b	6

example No.	IC50 (NHE1) / nM
51a	6
51b	171
52a	50
52b	671
53a	83
53b	16
54a	944
54b	48
55a	2
55b	20
56a	28
56b	18

The invention relates also to the use of isoindolone derivatives of the formula I and/or pharmaceutically acceptable salts thereof for the preparation of medicaments and pharmaceutical compositions as inhibitors of the NHE. Claimed is a medicine for human, veterinary or phytoprotective use, comprising an effective amount of a compound of the formula I and/or the pharmaceutically acceptable salts thereof, together with pharmaceutically acceptable carriers and additives, alone or in combination with other active pharmaceutical ingredients or medicaments.

The pharmaceutical compositions according to the invention consist of a compound of the formula I and/or the pharmaceutically acceptable salt thereof, in pure form or in the form of a composition in which it is combined with any other pharmaceutically compatible product, which may be inert or physiologically active. The medicaments according to the invention can be administered, for example, orally, parenterally, intravenously, rectally, transdermally, topically or by inhalation. The medicaments generally comprise active ingredients of the formula I and/or pharmaceutically acceptable salts therof in an amount of from 0.001 mg to 1 g per dose unit.

The excipients suitable for the desired pharmaceutical formulation are familiar to the skilled worker on the basis of his expert knowledge. Besides solvents, gel formers,

suppository bases, tablet excipients, and other active ingredient carriers, it is possible to use, for example, antioxidants, dispersants, emulsifiers, antifoams, flavourings, preservatives, solubilizers or colors.

For a pharmaceutical formulation for oral administration, the active compounds are mixed with additives suitable for this purpose, such as carriers, stabilizers or inert diluents, and converted by conventional methods into suitable dosage forms such as tablets, coated tablets, hard gelatin capsules, aqueous, alcoholic or oily solutions. Examples of inert carriers which can be used are gum arabic, magnesia, magnesium carbonate, potassium phosphate, lactose, glucose or starch, especially corn starch. It is moreover possible for the preparation to take place both as dry granules and as wet granules. Examples of suitable oily carriers or solvents are vegetable or animal oils such as sunflower oil or fish liver oil.

Tablets, pills, powders (gelatine capsules or cachets) or granules can be used as solid compositions for oral administration. In these compositions, the active principle according to the invention is mixed with one or more inert diluents, such as starch, cellulose, sucrose, lactose or silica, under a stream of argon. These compositions may also comprise substances other than diluents, for example one or more lubricants, such as magnesium stearate or talc, a colorant, a coating (dragees) or a varnish.

Pharmaceutically acceptable solutions, suspensions, emulsions, syrups and elixirs comprising inert diluents, such as water, ethanol, glycerol, plant oils or liquid paraffin can be used as liquid compositions for oral administration. These compositions may comprise substances other than diluents, for example wetting products, sweeteners, thickeners, flavourings or stabilisers.

The sterile compositions for parenteral administration can preferably be aqueous or non-aqueous solutions, suspensions or emulsions. Solvents or vehicles that can be used include water, propylene glycol, a polyethylene glycol, plant oils, in particular olive oil, injectable organic esters, for example ethyl oleate, or other suitable organic solvents. These compositions may also contain adjuvants, in particular wetting agents,

tonicity agents, emulsifiers, dispersants and stabilisers. The sterilisation can be performed in several ways, for example by aseptic filtration, by incorporating sterilising agents into the composition, by irradiation or by heating. They can also be prepared in the form of sterile solid compositions that may be dissolved at the time of use in sterile water or any other injectable sterile medium.

The compositions for rectal administration are suppositories or rectal capsules that contain, besides the active product, excipients, such as cocoa butter, semi-synthetic glycerides or polyethylene glycols.

The compositions for topical administration can be, for example, creams, lotions, eye drops, mouthwashes, nasal drops or aerosols.

For subcutaneous, intramuscular or intravenous administration, the active compounds used are converted, if desired with the substances customary for this purpose, such as solubilizers, emulsifiers or other excipients, into a solution, suspension or emulsion. Examples of suitable solvents are: water, physiological saline or alcohols, e.g. ethanol, propanol, glycerol, as well as sugar solutions such as glucose or mannitol solutions, or else a mixture of the various solvents mentioned.

Suitable as pharmaceutical formulation for administration in the form of aerosols or sprays are, for example, solutions, suspensions or emulsions of the active ingredient of the formula I and/or the pharmaceutically acceptable salts thereof in a pharmaceutically acceptable solvent such as, in particular, ethanol or water, or a mixture of such solvents. The formulation may, if required, also contain other pharmaceutical excipients such as surfactants, emulsifiers and stabilizers, and a propellant gas. Such a preparation contains, for example, the active ingredient in a concentration of about 0.1 to 10, in particular of about 0.3 to 3% by weight.

The dosage of the active ingredient of the formula I to be administered, and the frequency of administration, depend on the desired effect, the potency and duration of action of the compounds used; additionally also on the nature and severity of the

disorder to be treated and on the sex, age, weight and individual responsiveness of the mammal to be treated. In general, the doctor will determine the appropriate dosage as a function of the age and weight and all the other factors specific to the individual to be treated.

On average, the daily dose of a compound of the formula I and/or the pharmaceutically acceptable salts thereof for a patient weighing about 75 kg is at least 0.001 mg/kg, preferably 1mg/kg, to a maximum of 1000 mg/kg, preferably 100 mg/kg, of body weight. For acute episodes of the disorder, for example immediately after suffering a myocardial infarction, higher and, in particular, more frequent dosages may also be necessary, e.g. up to 4 single doses a day. Up to 2000 mg a day may be necessary, in particular on i.v. administration, for example for a patient with infarction in the intensive care unit, and the compounds of the invention can be administered by infusion.

The following examples illustrate compositions according to the invention:

EXAMPLE A

Gel capsules containing a 50 mg dose of active product, having the composition below, are prepared according to the usual technique:

- Compound of the formula I	50 mg
- Cellulose	18 mg
- Lactose	55 mg
- Colloidal silica	1 mg
- Sodium carboxymethyl starch	10 mg
- Talc	10 mg
- Magnesium stearate	1 mg

EXAMPLE B

Tablets containing a 50 mg dose of active product, having the composition below, are prepared according to the usual technique:

- Compound of the formula I	50 mg
- Lactose	104 mg
- Cellulose	40 mg
- Polyvidone	10 mg
- Sodium carboxymethyl starch	22 mg
- Talc	10 mg
- Magnesium stearate	2 mg
- Colloidal silica	2 mg
- Mixture of hydroxymethylcellulose, glycerol and titanium oxide (72/3.5/24.5) qs 1 finished film-coated tablet weighing	245 mg

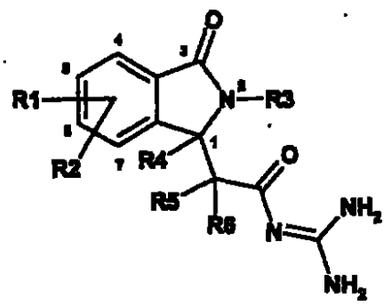
EXAMPLE C

An injectable solution comprising 10 mg of active product, having the composition below, is prepared:

- Compound of the formula I	10 mg
- Benzoic acid	80 mg
- Benzyl alcohol	0.06 ml
- Sodium benzoate	80 mg
- 95% ethanol	0.4 ml
- Sodium hydroxide	24 mg
- Propylene glycol	1.6 ml
- Water	qs 4 ml

CLAIMS

1. Compounds of the formula I



(I)

in which

R1 and R2

are, independently of one another, hydrogen, alkyl having 1, 2, 3 or 4 carbon atoms, alkenyl having 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms, alkynyl having 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms, aryl, heteroaryl, F, Cl, Br, I, NO_2, NH_2, alkylamino having 1, 2, 3 or 4 carbon atoms, NRaRb, alkylcarbonylamino having 1, 2, 3 or 4 carbon atoms, OH, alkoxy having 1, 2, 3 or 4 carbon atoms, $S(O)_nR7$, CO_2H, alkoxycarbonyl having 1, 2, 3 or 4 carbon atoms, alkylcarbonyl having 1, 2, 3 or 4 carbon atoms, $CONH_2$, CONRaRb, CN, polyfluoroalkyl having 1, 2, 3 or 4 carbon atoms, polyfluoroalkoxy having 1, 2 or 3 carbon atoms or SO_3H;

R1 and R2 themselves optionally being substituted by a linear or branched alkyl group having 1, 2, 3 or 4 carbon atoms;

n zero, 1 or 2

R3 is hydrogen, aryl, heteroaryl, a group of the Alk-R8 type or cycloalkyl having 3, 4, 5, 6, 7 or 8 carbon atoms,

in which cycloalkyl is optionally substituted by one or more substituents selected from the group F, Cl, Br or I,

Alk is alkyl having of 1, 2, 3, 4 or 5 carbon atoms in a linear or branched chain,

R8 is hydrogen, cycloalkyl having 3, 4, 5, 6, 7 or 8 carbon atoms, polyfluoroalkyl having 1, 2, 3 or 4 carbon atoms, aryl, heteroaryl, OH, alkoxy having 1, 2, 3 or 4 carbon atoms, CO_2H, $CONH_2$,

CONRaRb, NH_2, alkylamino having 1, 2, 3 or 4 carbon atoms or NRaRb;

R4, R5 and R6

are, independently of one another, hydrogen or a linear or branched alkyl having 1, 2, 3 or 4 carbon atoms;

R7 is a linear or branched alkyl having 1, 2, 3 or 4 carbon atoms;

Ra and Rb

are, independently of one another, defined as R7, or alternatively Ra and Rb form, together with the nitrogen atom to which they are attached, a 5- or 6-membered heterocycle optionally containing another hetero atom chosen from O, S or N;

and racemic mixtures, enantiomers and diastereomers thereof and mixtures thereof, tautomers thereof and pharmaceutically acceptable salts thereof.

2. Compounds of the formula I as claimed in claim 1, in which

R1 and R2

are, independently of one another, hydrogen, alkyl having 1, 2, 3 or 4 carbon atoms, F, Cl, Br, I, NH_2, alkylamino having 1, 2, 3 or 4 carbon atoms, NRaRb, alkylcarbonylamino having 1, 2, 3 or 4 carbon atoms, OH, alkoxy having 1, 2, 3 or 4 carbon atoms, CO_2H, alkoxycarbonyl having 1, 2, 3 or 4 carbon atoms, polyfluoroalkyl having 1, 2, 3 or 4 carbon atoms, polyfluoroalkoxy having 1, 2 or 3 carbon atoms or SO_3H,

R1 and R2 themselves optionally being substituted by a linear or branched alkyl group having 1, 2, 3 or 4 carbon atoms;

R3 is a group of the Alk-R8 type or cycloalkyl having 3, 4, 5, 6, 7 or 8 carbon atoms, in which cycloalkyl is optionally substituted by one or more substituents selected from the group F, Cl or Br,

Alk is an alkyl having 1, 2 ,3, 4 or 5 carbon atoms in a linear or branched chain,

R8 is hydrogen, cycloalkyl having 3, 4, 5, 6, 7 or 8 carbon atoms, polyfluoroalkyl having 1, 2, 3 or 4 carbon atoms, aryl or heteroaryl;

R4, R5 and R6

are, independently of one another, hydrogen or a linear or branched alkyl having 1, 2, 3 or 4 carbon atoms;

Ra and Rb

are, independently of one another, a linear or branched alkyl having 1, 2, 3 or 4 carbon atoms, or Ra and Rb form, together with the nitrogen atom to which they are attached, a 5- or 6-membered heterocycle optionally containing another hetero atom chosen from O, S and N;

and racemic mixtures, enantiomers and diastereomers thereof and mixtures thereof, tautomers thereof and pharmaceutically acceptable salts thereof.

3. Compounds of the formula I claimed as in claim 1 or 2, in which

R1 and R2

are, independently of one another, hydrogen, alkyl having 1, 2, 3 or 4 carbon atoms, F, Cl, Br, I, OH, alkoxy having 1, 2, 3 or 4 carbon atoms, polyfluoroalkyl having 1, 2, 3 or 4 carbon atoms or polyfluoroalkoxy having 1, 2 or 3 carbon atoms,

R1 and R2 themselves optionally being substituted by a linear or branched alkyl having 1, 2, 3 or 4 carbon atoms;

R3 is a group of the Alk-R8 type or cycloalkyl having 3, 4, 5, 6, 7 or 8 carbon atoms, in which cycloalkyl is optionally substituted by one or more substituents selected from the group F or Cl,

Alk is an alkyl having 1, 2, 3,4 or 5 carbon atoms in a linear or branched chain,

R8 is hydrogen, cycloalkyl having 3, 4, 5, 6, 7 or 8 carbon atoms or polyfluoroalkyl having 1, 2, 3 or 4 carbon atoms;

R4, R5 and R6

are, independently of one another, hydrogen or a linear or branched alkyl having 1, 2, 3 or 4 carbon atoms;

and racemic mixtures, enantiomers and diastereomers thereof and mixtures thereof, tautomers thereof and pharmaceutically acceptable salts thereof.

4. Compound as claimed in one or more of claims 1 to 3, characterised in that it is chosen from:

N-[2-(2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-2-methylpropionyl]guanidine,

N-[2-(2-cyclopropylmethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-2-methyl-propionyl]guanidine,

N-[(3-oxo-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,

N-[(3-oxo-2-(4,4,4-trifluorobutyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,

N-[(3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,

N-[(2-isobutyl-7-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,

N-[(4-amino-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,

N-[(5-amino-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,

N-[(6-amino-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,

N-[(7-amino-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,

N-[(4-hydroxy-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,

N-[(5-hydroxy-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,

N-[(6-hydroxy-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,

N-[(7-hydroxy-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,

N-[(4,7-dichloro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,

N-[(4-fluoro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,

N-[(5-fluoro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,

N-[(6-fluoro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,

N-[(4,5-difluoro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,

N-[(6,7-difluoro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,

N-[(4-carboxy-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,

N-[(5-carboxy-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,

N-[(6-carboxy-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,

N-[(7-carboxy-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,

N-[(2-isobutyl-1-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine

and racemic mixtures, enantiomers and diastereomers thereof, and mixtures thereof, tautomers thereof and pharmaceutically acceptable salts thereof.

5. Compound as claimed in one or more of claims 1 to 3, characterised in that it is chosen from:

N-[(2-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[(2-ethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[(3-oxo-2-propyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[2-(3-oxo-2-propyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)propionyl]guanidine,
N-[(2-isopropyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[2-(2-butyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)propionyl]guanidine,
N-[(2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[2-(2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)propionyl]guanidine,
N-[(2-cyclopropylmethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[(2-benzyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[(3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[(2-isobutyl-4-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[(2-isobutyl-5-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[(2-isobutyl-6-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[(5-tert-butyl-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[(6-tert-butyl-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[(2-isobutyl-5-isopropoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[(5-chloro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[(6-chloro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[(5-chloro-2-cyclopropylmethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[(6-chloro-2-cyclopropylmethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[(5-chloro-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[(6-chloro-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[(5-chloro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]-guanidine,
N-[(6-chloro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]-guanidine,
N-[(5-chloro-3-oxo-2-(4,4,4-trifluorobutyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[(6-chloro-3-oxo-2-(4,4,4-trifluorobutyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[(5,6-dichloro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,

N-[(7-fluoro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[(4,7-difluoro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[(5-bromo-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[(6-bromo-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[(2-isobutyl-3-oxo-5-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[(2-isobutyl-3-oxo-6-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]guanidine,
N-[(2-cyclopropylmethyl-3-oxo-5-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]-guanidine,
N-[(2-cyclopropylmethyl-3-oxo-6-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]-guanidine,
N-[(3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-6-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]-guanidine,
N-[(3-Oxo-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-5-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetyl]-guanidine,
N-[(3-oxo-5-trifluoromethyl-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]-guanidine,
N-[(3-oxo-6-trifluoromethyl-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]-guanidine,
N-[(3-oxo-2-(4,4,4-trifluorobutyl)-5-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]-guanidine,
N-[(3-oxo-2-(4,4,4-trifluorobutyl)-6-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]-guanidine,
[1-(2-guanidino-1-methyl-2-oxoethyl)-3-oxo-1,3-dihydroisoindol-2-yl]acetic acid,
N-{2-[3-oxo-2-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]propionyl}guanidine,
N-[2-(2-hydroxyethyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)propionyl]guanidine,
N-{2-[6-Methanesulfonyl-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidine,
N-[2-(2-Cyclopropylmethyl-6-methanesulfonyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetyl]-guanidinium,
N-{2-[5,6-Difluoro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoro-propyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]- acetyl}-guanidine,

N-{2-[5,6-Dichloro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoro-propyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]- acetyl}-guanidine,

N-[2-(5,6-Dichloro-2-cyclopropylmethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetyl]-guanidine,

N-[2-(5,6-Dichloro-2-cyclopropyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetyl]- guanidine,

N-{2-[5,6-Dichloro-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]- acetyl}-guanidine,

N-{2-[5,6-Difluoro-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]- acetyl}-guanidine

and racemic mixtures, enantiomers and diastereomers thereof, tautomers thereof and pharmaceutically acceptable salts thereof.

6. Compound as claimed in one or more of claims 1 to 3, characterised in that it is chosen from:

(R)- N-{2-[6-Methanesulfonyl-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidine,

(S)- N-{2-[6-Methanesulfonyl-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidine,

(R)- N-[2-(2-Cyclopropylmethyl-3-oxo-6-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetyl]-guanidine,

(S)- N-[2-(2-Cyclopropylmethyl-3-oxo-6-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetyl]-guanidine,

(R)- N-{2-[5,6-Difluoro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoro-propyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidine,

(S)- N-{2-[5,6-Difluoro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoro-propyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidine,

(R)- N-{2-[5,6-Dichloro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoro-propyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidine,

(S)- N-{2-[5,6-Dichloro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoro-propyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidine,

(R)- N-[2-(5,6-Dichloro-2-cyclopropylmethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetyl]-guanidine,

(S)- N-[2-(5,6-Dichloro-2-cyclopropylmethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetyl]-guanidine,

(R)- N-[2-(5,6-Dichloro-2-cyclopropyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetyl]-guanidine,

(S)- N-[2-(5,6-Dichloro-2-cyclopropyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetyl]-guanidine,

(R)- N-{2-[5,6-Dichloro-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidine,

(S)- N-{2-[5,6-Dichloro-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidine,

(R)- N-{2-[3-Oxo-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-6-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidine,

(S)- N-{2-[3-Oxo-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-6-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidine,

(R)- N-{2-[3-Oxo-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-5-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidine,

(S)- N-{2-[3-Oxo-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-5-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidine,

(R)- N-[2-(6-chloro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]-guanidine,

(S)- N-[2-(6-chloro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]-guanidine,

(R)- N-[2-(5-chloro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]-guanidine,

(S)- N-[2-(5-chloro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetyl]-guanidine,

(R)- N-{2-[3-Oxo-6-trifluoromethyl-2-(3,3,3-trifluoro-propyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidine,

(S)- N-{2-[3-Oxo-6-trifluoromethyl-2-(3,3,3-trifluoro-propyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidine,

(R)- N-{2-[3-Oxo-5-trifluoromethyl-2-(3,3,3-trifluoro-propyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidine,

(S)- N-{2-[3-Oxo-5-trifluoromethyl-2-(3,3,3-trifluoro-propyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidine,

(R)- N-{2-[6-Chloro-3-oxo-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidine,

(S)- N-{2-[6-Chloro-3-oxo-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidine,

(R)- N-{2-[5-Chloro-3-oxo-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidine,

(S)- N-{2-[5-Chloro-3-oxo-2-(4,4,4-trifluoro-butyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidine,

(R)- N-[2-(6-Chloro-2-cyclopropylmethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetyl]-guanidine,

(S)- N-[2-(6-Chloro-2-cyclopropylmethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetyl]-guanidine,

(R)- N-[2-(5-Chloro-2-cyclopropylmethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetyl]-guanidine,

(S)- N-[2-(5-Chloro-2-cyclopropylmethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetyl]-guanidine

7. A compound of the formula I and/or pharmaceutically acceptable salts thereof as claimed in on or more of claims 1 to 6 for use as medicament.

8. A pharmaceutical composition for human, veterinary and/or phytoprotective use comprising an effective amount of a compound of the formula I and/or the pharmaceutically acceptable salts thereof as claimed in one or more of the claims 1 to 6, together with pharmaceutically acceptable medium.

9. A pharmaceutical composition for human, veterinary and/or phytoprotective use comprising an effective amount of a compound of the formula I and/or the pharmaceutically acceptable salts thereof as claimed in one or more of the claims 1 to 6, together with pharmaceutically acceptable medium in combination with other pharmacological active ingredients or medicaments.

10. The use of a compound of the formula I and/or the pharmaceutically acceptable salts thereof as claimed in one or more of claims 1 to 6 for producing a medicament for the treatment or prophylaxis of acute or chronic damage, disorders or indirect sequelae of organs and tissues caused by ischemic or reperfusion events, for the treatment or prophylaxis of arrhythmias, of life-threatening cardiac ventricular fibrillation, of myocardial infarction, of angina pectoris, for the treatment or prophylaxis of ischemic states of the heart, of ischemic states of the peripheral and central nervous system or of stroke or of ischemic states of peripheral organs and tissues, for the treatment or prophylaxis of states of shock, for instance allergic shock, cardiogenic shock, hypovolaemic shock or bacterial shock, of diseases in which cellular proliferation represents a primary or secondary cause, of cancer, of metastasis, of prostate hypertrophy and of prostate hyperplasia, of atherosclerosis or of disturbances of lipid metabolism, of high blood pressure, in particular essential hypertension, of disorders of the central nervous system, especially of disorders resulting from overexcitability of the CNS, such as epilepsy or centrally induced convulsions, or of disorders of the central nervous system, especially of anxiety states, depressions or psychoses, for the treatment or prophylaxis of non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) or late damage from diabetes, of thromboses, of disorders resulting from endothelial dysfunction, of intermittent claudication, for the treatment or prophylaxis of fibrotic disorders of internal organs, fibrotic disorders of the liver, fibrotic disorders of the kidney, fibrotic disorders of vessels, fibrotic disorders of lung and fibrotic disorders of the heart, for the treatment or prophylaxis of heart failure or of congestive heart failure, of acute or chronic inflammatory disorders, of disorders caused by protozoa, of malaria and of coccidiosis in poultry, and for use for surgical operations and organ transplantations, for preserving and storing transplants for surgical procedures, for preventing age-related tissue change, for producing a medicament directed against aging or for prolonging life, for the treatment and reduction of the cardiotoxic effects in thyrotoxicosis or for producing a diagnostic aid.

11. The use of a compound of the formula I and/or the pharmaceutically acceptable salts thereof as claimed in one or more of claims 1 to 6 in combination with other

medicaments or active ingredients for producing a medicament for the treatment or prophylaxis of acute or chronic damage, disorders or indirect sequelae of organs and tissues caused by ischemic or reperfusion events, for the treatment or prophylaxis of arrhythmias, of life-threatening cardiac ventricular fibrillation, of myocardial infarction, of angina pectoris, for the treatment or prophylaxis of ischemic states of the heart, of ischemic states of the peripheral and central nervous system or of stroke or of ischemic states of peripheral organs and tissues, for the treatment or prophylaxis of states of shock, for instance allergic shock, cardiogenic shock, hypovolaemic shock or bacterial shock, of diseases in which cellular proliferation represents a primary or secondary cause, of cancer, of metastasis, of prostate hypertrophy and of prostate hyperplasia, of atherosclerosis or of disturbances of lipid metabolism, of high blood pressure, in particular essential hypertension, of disorders of the central nervous system, especially of disorders resulting from overexcitability of the CNS, such as epilepsy or centrally induced convulsions, or of disorders of the central nervous system, especially of anxiety states, depressions or psychoses, for the treatment or prophylaxis of non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) or late damage from diabetes, of thromboses, of disorders resulting from endothelial dysfunction, of intermittent claudication, for the treatment or prophylaxis of fibrotic disorders of internal organs, fibrotic disorders of the liver, fibrotic disorders of the kidney, fibrotic disorders of vessels, fibrotic disorders of lung and fibrotic disorders of the heart, for the treatment or prophylaxis of heart failure or of congestive heart failure, of acute or chronic inflammatory disorders, of disorders caused by protozoa, of malaria and of coccidiosis in poultry, and for use for surgical operations and organ transplantations, for preserving and storing transplants for surgical procedures, for preventing age-related tissue change, for producing a medicament directed against aging or for prolonging life, for the treatment and reduction of the cardiotoxic effects in thyrotoxicosis or for producing a diagnostic aid.

12. The use of a compound of the formula I and/or the pharmaceutically acceptable salts thereof as claimed in claim 10 in combination with cardiotoxic or cytotoxic medicaments or active ingredients for producing a medicament with reduced cardiotoxic and cytotoxic properties.

13. The use of a compound of the formula I and/or the pharmaceutically acceptable salts thereof alone or in combination with other medicaments or active ingredients as claimed in claim 10 and/or 11 for producing a medicament for the treatment or prophylaxis of acute or chronic damage, disorders or indirect sequelae of organs and tissues caused by ischemic or reperfusion events.

14. The use of a compound of the formula I and/or the pharmaceutically acceptable salts thereof alone or in combination with other medicaments or active ingredients as claimed in claim 10 and/or 11 for producing a medicament for the treatment of life-threatening cardiac ventricular fibrillation.

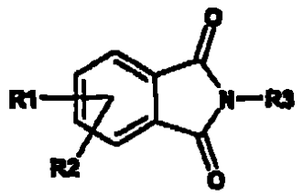
15. The use of a compound of the formula I and/or the pharmaceutically acceptable salts thereof alone or in combination with other medicaments or active ingredients as claimed in claim 10 and/or 11 for producing a medicament for the treatment or prophylaxis of metastasis.

16. The use of a compound of the formula I and/or the pharmaceutically acceptable salts thereof alone or in combination with other medicaments or active ingredients as claimed in claim 10 and/or 11 for producing a medicament for the treatment or prophylaxis of fibrotic disorders of the heart, of heart failure or of congestive heart failure.

17. The use of a compound of the formula I and/or the pharmaceutically acceptable salts thereof as claimed in one or more of claims 1 to 6 alone or in combination with other medicaments or active ingredients for producing a medicament for the treatment or prophylaxis of diseases which are related to NHE.

18. The use of a compound of the formula I and/or the pharmaceutically acceptable salts thereof as claimed in one or more of claims 1 to 6 alone or in combination with other medicaments or active ingredients for producing a medicament for the treatment or prophylaxis of diseases which are related to NHE1.

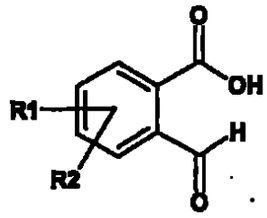
19. Process for the preparation of the compounds of the formula I as defined in one or more of claims 1 to 6, in which R4 and R6 are hydrogen, characterised in that
a) a complex hydride is reacted with a phthalimide (of the formula II, R1, R2 and R3 having the same definition as in claims 1 to 6),



(II)

b) the product obtained is then reacted with an alkoxycarbonylmethylenetriphenyl-phosphorane in toluene, or with a trialkyl phosphonoacetate and a base
c) the product obtained is reacted with guanidinium chloride and a base, or with guanidine e.g. in an alcohol having 1, 2, 3 or 4 carbon atoms.

20. Process for the preparation of the compounds of the formula I as defined in one or more of claims 1 to 6, in which R4 and R6 are hydrogen, characterised in that
a) a compound of the formula III (R1 and R2 having the same definition as in claims 1 to 6) is reacted with an alkoxycarbonylmethylenetriphenyl-phosphorane in toluene, or with a trialkyl phosphonoacetate and a base



(III)

b) the product obtained is reacted with an amine of the formula $R3NH_2$ (R3 having the same meaning as defined in one or more of claims 1 to 6) and a carbodiimide
c) the product obtained is reacted with guanidinium chloride and a base or with guanidine e.g. in an alcohol having 1, 2, 3 or 4 carbon atoms.

21. Process for the preparation of the compounds of the formula I as defined in one or more of claims 1 to 6, in which R4 is an alkyl and R6 is a hydrogen, characterised in that

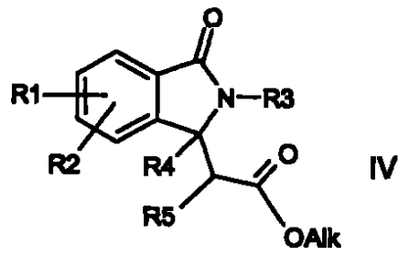
a) a phthalimide (of the formula II as defined in claim 19) is reacted with an alkylmagnesium halide or an alkyllithium reagent in an ether

b) the product obtained is then reacted with an alkoxycarbonylmethylenetriphenylphosphorane in toluene, or with 1-ethoxy-1-trimethylsiloxyethylene and a Lewis acid

c) the product obtained is reacted with guanidinium chloride and a base, or with guanidine e.g. in an alcohol having 1, 2, 3 or 4 carbon atoms.

22. Process for the preparation of the compounds of the formula I as defined in one or more of claims 1 to 6, in which R6 is an alkyl, characterised in that

a) a compound of the formula IV (R1 to R5 having the same definitions as in claims 1 to 6), is reacted, in the presence of lithium diisopropylamide, with an R6-Hal, where Hal is F, Cl, Br or I.



IV

b) the product obtained is reacted with guanidinium chloride and a base or with guanidine, e.g. in an alcohol having 1, 2, 3 or 4 carbon atoms.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Interna Application No
PCT/EP 03/05279

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/4035 A61K31/155 C07D209/46 C07C279/20 C07C277/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K C07D C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99 43663 A (PFIZER PROD INC (US)) 2 September 1999 (1999-09-02) the whole document	1-22
A	KAWAMOTO TOMOHIRO ET AL: "Potent and selective inhibition of the human Na+/H+ exchanger isoform NHE1 by a novel aminoguanidine derivative T-162559" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, AMSTERDAM, NL, vol. 420, no. 1, 2001, pages 1-8, XP002238283 ISSN: 0014-2999 the whole document	1-22
A	WO 01 77075 A (INOTEK CORP (US)) 18 October 2001 (2001-10-18) the whole document	1-22

-/—

[X] Further documents are listed in the continuation of box C. [X] Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
3 September 2003	12/09/2003

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Cortés, J

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat pplication No
PCT/EP 03/05279

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	WO 02 081443 A (CHIRON CORP (US)) 17 October 2002 (2002-10-17) the whole document	1-22

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATI NAL SEARCH REP RT

information on patent family members

Internal application No
PCT/EP 03/05279

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)			Publication date
WO 9943663	A	02-09-1999	AU	739403	B2	11-10-2001
			AU	2070699	A	15-09-1999
			BG	104803	A	31-05-2001
			BR	9908332	A	07-11-2000
			CA	2321642	A1	02-09-1999
			CN	1289326	T	28-03-2001
			EP	1056729	A1	06-12-2000
			HR	20000550	A1	28-02-2001
			HR	20010666	A1	31-10-2001
			HU	0204418	A2	28-04-2003
			WO	9943663	A1	02-09-1999
			JP	2002504546	T	12-02-2002
			NO	20004192	A	22-08-2000
			PL	342444	A1	04-06-2001
			SK	12342000	A3	12-03-2001
			TR	200002480	T2	21-12-2000
			US	6492401	B1	10-12-2002
			ZA	9901578	A	28-08-2000
WO 0177075	A	18-10-2001	US	2002095044	A1	18-07-2002
			AU	4991801	A	23-10-2001
			WO	0177075	A2	18-10-2001
			US	2003149050	A1	07-08-2003
WO 02081443	A	17-10-2002	WO	02081443	A1	17-10-2002
			US	2002193595	A1	19-12-2002

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional
OMPI

(43) Fecha de Publicación Internacional
11 Diciembre 2003 (11.12.2003)
PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/101450 A1

(51)	Clasificación Internacional de Patentes[7]:	A61K 31/4035; 31/155, C07D 209/46, C07C 279/20, 277/08
(21)	Número de Solicitud Internacional:	PCT/EP03/05279
(22)	Fecha de Presentación Internacional:	20 Mayo 2003 (20.05.2003)
(25)	Idioma de Presentación:	Inglés
(26)	Idioma de Publicación:	Inglés
(30)	Datos de Prioridad:	
	0206783	3 Junio 2002 (03.06.2002) FR

(71) Solicitante: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH (DE/DE); Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt (DE)

(72) Inventores: KLEEMANN, Heins-Werner; Mainstrasse; 29, 65474 Bishofsheim (DE); HOFMEISTER, Armin; Pfaugasse 16, 55276 Oppenheim (DE); CARRY, Jean-Christophe; 41, rue du Dauphine, F-94100 Saint Maur des Fosses (FR); MIGNANI, Serge; 14, avenue de Robinson, F-92290, Chatenay-Malabry (FR); BIGOT, Antony; Centre de recherche de Paris; Site de Vitry-Alfortville, 13, quai Jules Guesde, F-94400 Vitry-sur-Seine (FR); RONAN, Baptiste, 15, allée des Noisetiers, F-92140 Clamart (FR).

(74) Agente: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH; Patentes y Licencias, Industriepark Höchst, Gebäude K 801, 65926 Frankfurt, (DE).

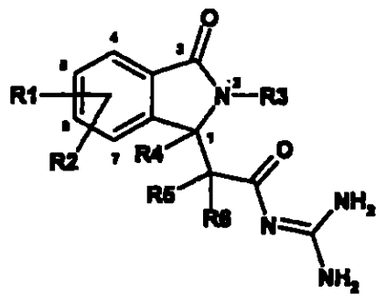
(81) Estados Designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(84) Estados Designados (regional): ARIPO patente (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Publicada:
- con reporte de búsqueda internacional

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, referirse a la "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al comienzo de cada número regular de la Gaceta del PCT.

(54) Título: DERIVADOS DE ISOINDOLONA, PROCESO DE PREPARACIÓN Y COMPUESTOS INTERMEDIOS DE ESTE PROCESO, SU USO COMO MEDICAMENTOS, Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN



(I)

(57) Extracto: Derivados de isoindolona, proceso de preparación e intermediarios de este proceso, su uso como medicamentos, y las composiciones farmacéuticas que los comprenden. La presente invención se relaciona con novedosos derivados de isoindolona de la fórmula (I) en la cual R1 a R6 tienen los significados indicados en las reivindicaciones. Los compuestos de la invención son adecuados como medicamentos antiarrítmicos con un componente cardioprotector para la profilaxis del infarto y el tratamiento del infarto y para el tratamiento de la angina de pecho. Dichos derivados inhiben también de manera preventiva los procesos pato fisiológicos asociados con el desarrollo del daño inducido por isquemia, en particular en el desencadenamiento de arritmias cardiacas inducidas por isquemia y de la insuficiencia cardiaca.

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional
OMPI

(43) Fecha de Publicación Internacional
11 Diciembre 2003 (11.12.2003)
PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/101450 A1

(51)	Clasificación Internacional de Patentes[7]:	A61K 31/4035; 31/155, C07D 209/46, C07C 279/20, 277/08
(21)	Número de Solicitud Internacional:	PCT/EP03/05279
(22)	Fecha de Presentación Internacional:	20 Mayo 2003 (20.05.2003)
(25)	Idioma de Presentación:	Inglés
(26)	Idioma de Publicación:	Inglés
(30)	Datos de Prioridad:	
	0206783	3 Junio 2002 (03.06.2002) FR

(71) Solicitante: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH (DE/DE); Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt (DE)

(72) Inventores: KLEEMANN, Heins-Werner; Mainstrasse; 29, 65474 Bishofsheim (DE); HOFMEISTER, Armin; Pfaugasse 16, 55276 Oppenheim (DE); CARRY, Jean-Christophe; 41, rue du Dauphine, F-94100 Saint Maur des Fosses (FR); MIGNANI, Serge; 14, avenue de Robinson, F-92290, Chatenay-Malabry (FR); BIGOT, Antony; Centre de recherche de París; Site de Vitry-Alfortville, 13, quai Jules Guesde, F-94400 Vitry-sur-Seine (FR); RONAN, Baptiste, 15, allée des Noisetiers, F-92140 Clamart (FR).

(74) Agente: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH; Patentes y Licencias, Industriepark Höchst, Gebäude K 801, 65926 Frankfurt, (DE).

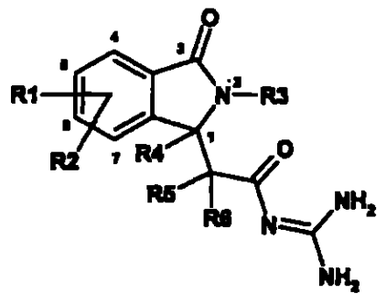
(81) Estados Designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(84) Estados Designados (regional): ARIPO patente (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Publicada:
- con reporte de búsqueda internacional

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, referirse a la "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al comienzo de cada número regular de la Gaceta del PCT.

(54) Título: DERIVADOS DE ISOINDOLONA, PROCESO DE PREPARACIÓN Y COMPUESTOS INTERMEDIOS DE ESTE PROCESO, SU USO COMO MEDICAMENTOS, Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN

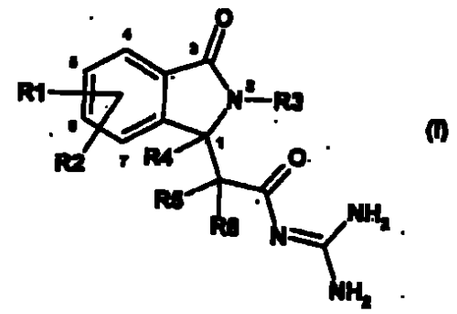


(I)

(57) Extracto: Derivados de isoindolona, proceso de preparación e intermediarios de este proceso, su uso como medicamentos, y las composiciones farmacéuticas que los comprenden. La presente invención se relaciona con novedosos derivados de isoindolona de la fórmula (I) en la cual R1 a R6 tienen los significados indicados en las reivindicaciones. Los compuestos de la invención son adecuados como medicamentos antiarrítmicos con un componente cardioprotector para la profilaxis del infarto y el tratamiento del infarto y para el tratamiento de la angina de pecho. Dichos derivados inhiben también de manera preventiva los procesos pato fisiológicos asociados con el desarrollo del daño inducido por isquemia, en particular en el desencadenamiento de arritmias cardiacas inducidas por isquemia y de la insuficiencia cardiaca.

DERIVADOS DE N-((3-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOIND L-1-IL)ACETIL)GUANIDINA EN CALIDAD DE INHIBIDORES DE NHE-1 PARA EL TRATAMIENTO DEL INFARTO Y LA ANGINA DE PECHO

La presente invención se refiere a los nuevos compuestos de isoindolona de la fórmula I:



(I)

Los compuestos de la invención son adecuados como medicamentos antiarrítmicos con un componente cardioprotector para la profilaxis del infarto y el tratamiento del infarto y para el tratamiento de la angina de pecho. Los compuestos inhiben también de una manera preventiva los procesos patofisiológicos asociados con el desarrollo del daño inducido por isquemia, en particular en el desencadenamiento de las arritmias cardiacas inducidas por isquemia y de la insuficiencia cardiaca.

La invención se refiere a compuestos de la fórmula I, en la cual

R1 y R2

son, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, alquenilo que tiene 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, alquinilo que tiene 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, arilo, heteroarilo, F, Cl, Br, I, NO_2, NH_2, alquilamino que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, NRaRb, alquilcarbonilamino que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, OH, alcoxi que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, $S(O)_nR7$, CO_2H, alcoxicarbonilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, alquilcarbonilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, $CONH_2$, CONRaRb, CN, polifluoroalquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, polifluoroalcoxi que tiene 1, 2 ó 3 átomos de carbono o SO_3H;

estando sustituidos opcionalmente a su vez R1 y R2 por un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;

n es cero, 1 ó 2;

R3 es hidrógeno, arilo, heteroarilo, un grupo del tipo Alk–R8 o cicloalquilo que tiene 3, 4, 5, 6, 7 ó 8 átomos de carbono;

en el cual cicloalquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo F, Cl, Br o I,

Alk es alquilo que tiene 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos de carbono en una cadena lineal o ramificada,

R8 es hidrógeno, cicloalquilo que tiene 3, 4, 5, 6, 7 ó 8 átomos de carbono, polifluoroalquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, arilo, heteroarilo, OH, alcoxi que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, CO_2H, $CONH_2$, CONRaRb, NH_2, alquilamino que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono o NRaRb;

R4, R5 y R6

son, independientemente unos de otros, hidrógeno o un alquilo lineal o ramificado que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;

R7 es un alquilo lineal o ramificado que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;

Ra y Rb

son, independientemente uno de otro, un alquilo lineal o ramificado que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono o, alternativamente, Ra y Rb forman, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un heterociclo de 5 ó 6 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado de O, S o N;

y mezclas racémicas, enantiómeros y diastereoisómeros de los mismos y mezclas de ellos, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Se da preferencia a compuestos de la fórmula I, en la cual los significados son:

R1 y R2

son, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, F, Cl, Br, I, NH_2, alquilamino que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, NRaRb, alquilcarbonilamino que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, OH, alcoxi que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, CO_2H, alcoxicarbonilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, polifluoroalquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, polifluoroalcoxi que tiene 1, 2 ó 3 átomos de carbono, o SO_3H,

estando sustituidos R1 y R2 opcionalmente a su vez con un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;

R3 es un grupo del tipo Alk–R8 o cicloalquilo que tiene 3, 4, 5, 6, 7 ó 8 átomos de carbono,

en el cual cicloalquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo F, Cl o Br,

Alk es un alquilo que tiene 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos de carbono en una cadena lineal o ramificada,

R8 es hidrógeno, cicloalquilo que tiene 3, 4, 5, 6, 7 ó 8 átomos de carbono, polifluoroalquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, arilo o heteroarilo;

R4, R5 y R6

son, independientemente unos de otros, hidrógeno o un alquilo lineal o ramificado que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;

Ra y Rb

son, independientemente uno de otro, un alquilo lineal o ramificado que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, o Ra y Rb forman, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un heterociclo de 5 ó 6 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado de O, S y N;

y mezclas racémicas, enantiómeros y diastereoisómeros de los mismos y sus mezclas, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Se da preferencia particular a compuestos de la fórmula I, en la cual los significados son:

R1 y R2

son, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, F, Cl, Br, I, OH, alcoxi que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, polifluoroalquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono o polifluoroalcoxi que tiene 1, 2 ó 3 átomos de carbono,

estando sustituidos R1 y R2 opcionalmente a su vez con un alquilo lineal o ramificado que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;

R3 es un grupo del tipo Alk–R8 o cicloalquilo que tiene 3, 4, 5, 6, 7 ó 8 átomos de carbono,

en el cual cicloalquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo F o Cl,

Alk es un alquilo que tiene 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos de carbono en una cadena lineal o ramificada,

R8 es hidrógeno, cicloalquilo que tiene 3, 4, 5, 6, 7 ó 8 átomos de carbono o polifluoroalquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;

R4, R5 y R6

son, independientemente unos de otros, hidrógeno o un alquilo lineal o ramificado que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;

y mezclas racémicas, enantiómeros y diastereoisómeros de los mismos y sus mezclas, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización, los compuestos de la fórmula I se definen como anteriormente y R3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo arilo o heteroarilo o una cadena del tipo Alk–R8, en la cual Alk representa una cadena de 1 a 5 átomos de carbono en una cadena lineal o ramificada y R8 representa un átomo de hidrógeno, un grupo cicloalquilo (C3–C8), grupo polifluoroalquilo (C1–C4), grupo arilo, grupo heteroarilo, grupo hidroxilo, grupo alcoxi (C1–C4), grupo carboxilo, grupo carboxamida, grupo amino, grupo alquilamino (C1–C4) o grupo NRaRb.

En una realización, los compuestos de la fórmula I se definen como anteriormente y R4 representa un átomo de hidrógeno. En otra realización, R5 representa un átomo de hidrógeno.

Se da preferencia específica a compuestos de la fórmula I, caracterizados porque se eligen del grupo de:

N–[2–(2–isobutil–3–oxo–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il)–2–metilpropionil]guanidina,

N–[2–(2–ciclopropilmetil–3–oxo–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il)–2–metilpropionil]guanidina,

N–[(3–oxo–2–(3,3,3–trifluoropropil)–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il)acetil]guanidina,

N–[(3–oxo–2–(4,4,4–trifluorobutil)–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il)acetil]guanidina,

N–[(3–oxo–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il)acetil]guanidina,

N–[(2–isobutil–7–metil–3–oxo–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il)acetil]guanidina,

N–[(4–amino–2–isobutil–3–oxo–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il)acetil]guanidina,

N–[(5–amino–2–isobutil–3–oxo–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il)acetil]guanidina,

N–[(6–amino–2–isobutil–3–oxo–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il)acetil]guanidina,

N–[(7–amino–2–isobutil–3–oxo–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il)acetil]guanidina,

N–[(4–hidroxi–2–isobutil–3–oxo–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il)acetil]guanidina,

N–[(5–hidroxi–2–isobutil–3–oxo–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il)acetil]guanidina,

N–[(6–hidroxi–2–isobutil–3–oxo–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il)acetil]guanidina,

N–[(7–hidroxi–2–isobutil–3–oxo–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il)acetil]guanidina,

N–[(4,7–dicloro–2–isobutil–3–oxo–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il)acetil]guanidina,

N–[(4–fluoro–2–isobutil–3–oxo–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il)acetil]guanidina,

N–[(5–fluoro–2–isobutil–3–oxo–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il)acetil]guanidina,

N-[(6-fluoro-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(4,5-difluoro-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(6,7-difluoro-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(4-carboxi-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(5-carboxi-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(6-carboxi-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(7-carboxi-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(2-isobutil-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)-acetil]guanidina
y mezclas racémicas, enantiómeros y diastereoisómeros de los mismos, y sus mezclas, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Se da otra preferencia a los compuestos de la fórmula I, caracterizada porque se selecciona del grupo de:
N-[(2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(2-etil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(3-oxo-2-propil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[2-(3-oxo-2-propil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)propionil]guanidina,
N-[(2-isopropil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[2-(2-butil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)propionil]guanidina,
N-[(2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[2-(2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)propionil]guanidina,
N-[(2-ciclopropilmetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(2-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(2-isobutil-4-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(2-isobutil-5-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(2-isobutil-6-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(5-terc-butil-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(6-terc-butil-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(2-isobutil-5-isopropoxi-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(5-cloro-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(6-cloro-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(5-cloro-2-ciclopropilmetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(6-cloro-2-ciclopropilmetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(5-cloro-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,

N-[(6-cloro-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,

N-[(5-cloro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoropropil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,

N-[(6-cloro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoropropil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,

N-[(5-cloro-3-oxo-2-(4,4,4-trifluorobutil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,

N-[(6-cloro-3-oxo-2-(4,4,4-trifluorobutil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,

N-[(5,6-dicloro-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,

N-[(7-fluoro-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,

N-[(4,7-difluoro-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,

N-[(5-bromo-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,

N-[(6-bromo-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,

N-[(2-isobutil-3-oxo-5-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,

N-[(2-isobutil-3-oxo-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,

N-[(2-ciclopropilmetil-3-oxo-5-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,

N-[(2-ciclopropilmetil-3-oxo-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,

N-[(3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,

N-[(3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-5-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,

N-[(3-oxo-5-trifluorometil-2-(3,3,3-trifluoropropil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,

N-[(3-oxo-6-trifluorometil-2-(3,3,3-trifluoropropil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,

N-[(3-oxo-2-(4,4,4-trifluorobutil)-5-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,

N-[(3-oxo-2-(4,4,4-trifluorobutil)-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,

ácido [1-(2-guanidino-1-metil-2-oxoetil)-3-oxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)acético,

N-{2-[3-oxo-2-(2-pirrolidin-1-iletil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]propionil}guanidina,

N-[2-(2-hidroxietil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)propionil]guanidina,

N-{2-[6-metanosulfonil-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]acetil}guanidina,

N-[2-(2-ciclopropilmetil-6-metanosulfonil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]-guanidinio,

N-{2-[5,6-difluoro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoropropil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]acetil}guanidina,

N-{2-[5,6-dicloro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoropropil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]acetil}guanidina,

N-[2-(5,6-dicloro-2-ciclopropilmetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]acetil}guanidina,

N-[2-(5,6-dicloro-2-ciclopropil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]acetil}guanidina,

N-{2-[5,6-dicloro-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]acetil}guanidina,

N-{2-[5,6-difluoro-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]acetil}guanidina,

y mezclas racémicas, enantiómeros y diastereoisómeros de los mismos, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Se da otra preferencia a compuestos de la fórmula I, caracterizada porque se selecciona del grupo de:

(R)-N-{2-[6-metanosulfonil-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina,

(S)-N-{2-[6-metanosulfonil-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina,

(R)-N-[2-(2-ciclopropilmetil-3-oxo-6-trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina,

(S)-N-[2-(2-ciclopropilmetil-3-oxo-6-trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil]-guanidina,

(R)-N-{2-[5,6-difluoro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina,

(S)-N-{2-[5,6-difluoro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina,

(R)-N-{2-[5,6-dicloro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina,

(S)-N-{2-[5,6-dicloro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina,

(R)-N-[2-(5,6-dicloro-2-ciclopropilmetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil)-guanidina,

(S)-N-[2-(5,6-dicloro-2-ciclopropilmetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil)-guanidina,

(R)-N-[2-(5,6-dicloro-2-ciclopropil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil)-guanidina,

(S)-N-[2-(5,6-dicloro-2-ciclopropil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil)-guanidina,

(R)-N-{2-[5,6-dicloro-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina,

(S)-N-{2-[5,6-dicloro-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina,

(R)-N-{2-[3-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina,

(S)-N-{2-[3-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina,

(R)-N-{2-[3-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-5-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina,

(S)-N-{2-[3-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-5-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina,

(R)-N-[2-(6-cloro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoropropil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina,

(S)-N-[2-(6-cloro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoropropil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina,

(R)-N-[2-(5-cloro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoropropil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina,

(S)-N-[2-(5-cloro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoropropil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina,

(R)-N-{2-[3-oxo-6-trifluorometil-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina,

(S)-N-{2-[3-oxo-6-trifluorometil-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina,

(R)-N-{2-[3-oxo-5-trifluorometil-2-(3,3,3-trifluoropropil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina,

(S)-N-{2-[3-oxo-5-trifluorometil-2-(3,3,3-trifluoropropil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina,

(R)-N-{2-[6-cloro-3-oxo-2-(4,4,4-trifluoro-butil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina,

(S)-N-{2-[6-cloro-3-oxo-2-(4,4,4-trifluoro-butil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina,

(R)-N-{2-[5-cloro-3-oxo-2-(4,4,4-trifluoro-butil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina,

(S)-N-{2-[5-cloro-3-oxo-2-(4,4,4-trifluoro-butil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina,

(R)-N-[2-(6-cloro-2-ciclopropilmetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina,

(S)-N-[2-(6-cloro-2-ciclopropilmetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina,

(R)-N-[2-(5-cloro-2-ciclopropilmetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina,

(S)-N-[2-(5-cloro-2-ciclopropilmetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina,

y sus sales farmacéuticamente aceptables y sus tautómeros.

Si los compuestos de la invención contienen uno o más centros de asimetría, éstos pueden tener, independientemente unos de otros, la configuración S y la configuración R. Los compuestos pueden encontrarse en la forma de isómeros ópticos, de diastereoisómeros, de racematos o de mezclas de los mismos en cualquier relación.

La presente invención abarca todas las formas tautómeras de los compuestos de la fórmula I.

Los radicales alquilo pueden ser de cadena lineal o ramificados. Esto se aplica también en el caso de que los mismos lleven sustituyentes o se presenten como sustituyentes de otros radicales, por ejemplo en radicales alquilamino, alquilcarbonilamino, alcoxi, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, polifluoroalquilo o polifluoroalcoxi. Ejemplos de radicales alquilo son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo (=

1–metiletilo), n–butilo, isobutilo (= 2–metilpropilo), sec–butilo (= 1–metilpropilo), terc–butilo (= 1,1–dimetiletilo) o pentilo. Radicales alquilo preferidos son metilo, etilo, n–propilo, isopropilo, terc–butilo e isobutilo. Uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9, átomos de hidrógeno en los radicales alquilo pueden estar reemplazados por átomos de flúor para formar radicales polifluoroalquilo. Ejemplos de tales radicales son difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 2,2,2–trifluoroetilo; 3,3,3–trifluoropropilo; 3,3,3–trifluorobutilo, 4,4,4–trifluorobutilo. Los radicales polifluoroalcoxi son radicales alcoxi de 1 a 3 carbonos sustituidos con 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de flúor, en particular trifluorometoxi.

Ejemplos de radicales cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. Uno o más, por ejemplo 1 ó 2, átomos de hidrógeno en los radicales cicloalquilo pueden estar reemplazados por átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, en particular por átomos de flúor. Los radicales cicloalquilo sustituidos pueden estar sustituidos en posiciones cualesquiera.

Los radicales alquenilo contienen 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono y 1, 2 ó 3 enlaces dobles conjugados o no conjugados en una cadena lineal o ramificada. Los radicales alquinilo contienen 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono y 1, 2, ó 3 enlaces triples conjugados o no conjugados en una cadena lineal o ramificada.

Los radicales arilo se seleccionan de fenilo, 1–naftilo, 2–naftilo e indenilo. Los radicales arilo sustituidos pueden estar sustituidos en posiciones cualesquiera.

Los radicales heteroarilo son compuestos de anillos aromáticos monocíclicos o bicíclicos de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 miembros, en los cuales 1, 2, 3 ó 4 átomos del anillo son átomos de oxígeno, átomos de azufre o átomos de nitrógeno, v.g. 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno, 1 ó 2 átomos de oxígeno, 1 ó 2 átomos de azufre o una combinación de diversos heteroátomos. Los radicales heteroarilo pueden estar unidos por todas las posiciones, por ejemplo por la posición 1, la posición 2, la posición 3, la posición 4, la posición 5, la posición 6, la posición 7 o la posición 8. Ejemplos de heteroarilo son furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, y cinnolinilo, en particular tiazolilo, tienilo, pirrolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, furilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirazinilo, tetrazolilo y triazolilo. Los radicales heteroarilo sustituidos pueden estar sustituidos en posiciones cualesquiera.

Los compuestos de la fórmula I inhiben el antiportador celular sodio–protón (intercambiador Na^+/H^+, NHE), inhibiendo en particular el subtipo NHE1. Debido a las

propiedades inhibidoras de NHE, los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables son adecuados para la prevención y el tratamiento de enfermedades causadas por activación de NHE o por NHE activado, y de enfermedades causadas secundariamente por los daños relacionados con el NHE.

Dado que los inhibidores del NHE actúan predominantemente por la vía de su efecto sobre la regulación del pH celular, los mismos se pueden combinar generalmente de modo beneficioso con otros compuestos que regulan el pH intracelular, siendo parejas de combinación adecuadas los inhibidores del grupo de enzimas carbonato–deshidratasas, inhibidores de los sistemas transportadores de iones bicarbonato, tales como el cotransportador de bicarbonato de sodio (NBC) o del intercambiador cloruro–bicarbonato dependiente del sodio (NCBE), e inhibidores del NHE con efecto inhibidor sobre otros subtipos de NHE, debido a que es posible a través de ellos mejorar o modular los efectos reguladores del pH farmacológicamente relevantes de los inhibidores de NHE descritos en esta memoria.

El uso de los compuestos de la invención se refiere a la prevención y el tratamiento de enfermedades agudas y crónicas en medicina veterinaria y humana, en particular medicina humana.

Así, los inhibidores del NHE de la invención son adecuados para el tratamiento de enfermedades causadas por isquemia y por reperfusión.

Los compuestos descritos en esta memoria son adecuados debido a sus propiedades farmacológicas como medicamentos antiarrítmicos.

Debido a su componente cardioprotector, los inhibidores de NHE de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables son extraordinariamente adecuados para la profilaxis del infarto y el tratamiento del infarto así como para el tratamiento de la angina de pecho, en cuyos casos aquéllos inhiben o reducen notablemente también de modo preventivo los procesos patofisiológicos asociados con el desarrollo del daño inducido por isquemia, en particular en el desencadenamiento de las arritmias cardíacas inducidas por isquemia. Debido a sus efectos protectores contra situaciones patológicas hipóxicas e isquémicas, los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables utilizados de acuerdo con la invención pueden, debido a la inhibición del mecanismo de intercambio celular Na^+/H^+, utilizarse como medicamentos para el tratamiento de todos los daños agudos o crónicos inducidos por isquemia, o las enfermedades inducidas primaria o secundariamente por ellos.

Esto se refiere también a su uso como medicamentos para intervenciones quirúrgicas. Así pues, los compuestos se pueden utilizar durante transplantes de

órganos, siendo posible utilizar los compuestos para proteger los órganos en el donante antes y durante la extirpación, para proteger los órganos extirpados, por ejemplo durante el tratamiento con o el almacenamiento de los mismos en líquidos de baño fisiológicos, y durante la transferencia al organismo receptor.

Los compuestos de la invención son asimismo medicamentos valiosos con un efecto protector cuando se realizan intervenciones quirúrgicas angioplásticas, por ejemplo en el corazón así como en órganos y vasos periféricos.

Se ha descubierto que los compuestos de la invención son medicamentos excepcionalmente eficaces para las arritmias amenazantes de la vida. La fibrilación ventricular se termina y el ritmo fisiológico sinusal del corazón se restablece.

Dado que los inhibidores del NHE1 de tejidos y órganos humanos, especialmente del corazón, protegen eficazmente no sólo contra el daño causado por la isquemia y la reperfusión sino también contra el efecto citotóxico de medicamentos tales como los utilizados en particular en la terapia del cáncer y la terapia de enfermedades autoinmunes, la administración combinada con compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables es adecuada para inhibir los efectos secundarios citotóxicos, especialmente cardiotóxicos, de dichos compuestos. La reducción en los efectos citotóxicos, especialmente la cardiotoxicidad, resultante de la comedicación con inhibidores del NHE1, hace adicionalmente posible aumentar la dosis de los agentes terapéuticos citotóxicos y/o prolongar la medicación con tales medicamentos. Los beneficios terapéuticos de una terapia citotóxica de este tipo pueden incrementarse considerablemente por combinación con inhibidores del NHE.

Adicionalmente, los inhibidores del NHE1 de la invención de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden utilizar cuando existe una superproducción de hormonas tiroideas, tirotoxicosis, causante de daños al corazón, o en el suministro externo de hormonas tiroideas. Los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables son por consiguiente adecuados para mejorar la terapia con medicamentos cardiotóxicos. De acuerdo con su efecto protector contra el daño inducido por isquemia, los compuestos de la invención son adecuados también como medicamentos para el tratamiento de isquemias del sistema nervioso, especialmente del sistema nervioso central, siendo adecuados por ejemplo para el tratamiento del accidente cerebrovascular agudo o del edema cerebral.

Los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables son adecuados también para la terapia y la profilaxis de enfermedades y trastornos inducidos por la excitabilidad excesiva del sistema nervioso central, en particular para

el tratamiento de trastornos epilépticos, espasmos clónicos y tónicos inducidos centralmente, estados de depresión psicológica, trastornos de ansiedad y psicosis. En estos casos, es posible utilizar los inhibidores del NHE descritos en esta memoria solos o en combinación con otras sustancias que tengan actividad antiepiléptica o ingredientes antipsicóticos activos, o inhibidores de las carbonato-deshidratasas, por ejemplo con acetazolamida, y con otros inhibidores del NHE o del intercambiador cloruro-bicarbonato dependiente del sodio (NCBE).

Los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables son adicionalmente adecuados asimismo para el tratamiento de tipos de choque tales como, por ejemplo, de choque alérgico, cardiogénico, hipovolémico y bacteriano.

Los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse asimismo para la prevención y el tratamiento de trastornos trombóticos, debido a que aquéllos, como inhibidores del NHE, son capaces de inhibir por sí mismos la agregación plaquetaria. Dichos compuestos son adicionalmente capaces de inhibir o prevenir la liberación excesiva, que ocurre después de isquemia y reperfusión, de mediadores de inflamación y coagulación, especialmente del *factor von Willebrand* y de las proteínas trombogénicas selectinas. Así, es posible reducir y eliminar el efecto patogénico de factores trombogénicos importantes. Los inhibidores del NHE de la presente invención pueden combinarse por consiguiente con otros ingredientes activos anticoagulantes y/o trombolíticos tales como, por ejemplo, el activador del plasminógeno tisular recombinante o natural, estreptoquinasa, uroquinasa, ácido acetilsalicílico, antagonistas de la trombina, antagonistas del factor Xa, sustancias medicinales con actividad fibrinolítica, antagonistas del receptor de tromboxano, inhibidores de las fosfodiesterasas, antagonistas del factor VIIa, clopidogrel, ticlopidina, etc. El uso combinado de los presentes inhibidores del NHE con inhibidores de NCBE y/o con inhibidores de la carbonato-deshidratasa tales como, por ejemplo, con acetazolamida, es particularmente beneficioso.

Los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables utilizados de acuerdo con la invención se distinguen adicionalmente por un potente efecto inhibidor sobre la proliferación de las células, por ejemplo la proliferación de los fibroblastos y la proliferación de las células lisas de la musculatura vascular. Los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables son por consiguiente adecuados como agentes terapéuticos valiosos para enfermedades en las cuales la proliferación celular representa una causa primaria o secundaria, y

pueden utilizarse por consiguiente como antiateroescleróticos, agentes para la insuficiencia renal crónica, y cánceres.

Ha sido posible demostrar que la migración celular es inhibida por los inhibidores del NHE. Los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables son por consiguiente adecuados como agentes terapéuticos valiosos para enfermedades en las cuales la migración celular representa una causa primaria o secundaria, tales como, por ejemplo, cánceres con una tendencia pronunciada a metástasis.

Los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables se distinguen adicionalmente por un retardo o prevención de trastornos fibróticos. Aquellos son adecuados por consiguiente como agentes excelentes para el tratamiento de las fibrosis cardiacas, y de la fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis renal y otros trastornos fibróticos. Dichos compuestos pueden utilizarse por tanto para el tratamiento de hipertrofias e hiperplasias de órganos, por ejemplo del corazón y la próstata. Dichos compuestos son adecuados por consiguiente para la prevención y el tratamiento de la insuficiencia cardiaca (insuficiencia cardiaca congestiva = CHF) y para el tratamiento y la prevención de la hiperplasia prostática o la hipertrofia prostática.

Dado que existe una elevación significativa en el NHE en los hipertensos esenciales, los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables son adecuados para la prevención y el tratamiento de la presión sanguínea elevada y de trastornos cardiovasculares. En estos casos, dichos compuestos pueden utilizarse solos o con una pareja adecuada de combinación y formulación para el tratamiento de la presión sanguínea elevada y de trastornos cardiovasculares. Así, por ejemplo, aquéllos pueden combinarse con uno o más diuréticos con una acción semejante a la tiazida, diuréticos de asa, antagonistas de la aldosterona y de la pseudoaldosterona, tales como hidroclorotiazida, indapamida, politiazida, furosemida, piretanida, torasemida, bumetanida, amilorida, triamtereno, espironolactona o eplerona. Los inhibidores del NHE de la presente invención pueden utilizarse adicionalmente en combinación con bloqueadores de los canales de calcio tales como verapamil, diltiazem, amlodipina o nifedipina, y con inhibidores de la ACE tales como, por ejemplo, ramipril, enalapril, lisinopril, fosinopril o captopril. Parejas de combinación beneficiosas adicionales son también los beta–bloqueantes tales como metoprolol, albuterol, etc., antagonistas del receptor de las angiotensinas y sus subtipos receptores tales como losartán, irbesartán, valsartán; omapatrilat, gemopatrilat,

antagonistas de la endotelina, inhibidores de la renina, agonistas de los receptores de adenosina, inhibidores y activadores de los canales de potasio tales como glibenclamida, glimepirida, diazóxido, cromakalim, minoxidil y derivados de los mismos, activadores del canal de potasio sensible al ATP mitocondrial (canal mitoK(ATP)), inhibidores de Kv1.5, etc.

Se ha descubierto que los inhibidores del NHE1 de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables tienen un efecto antiinflamatorio importante y pueden utilizarse por consiguiente como fármacos antiinflamatorios. La inhibición de la liberación de mediadores de inflamación es digna de mención en este contexto. Los compuestos pueden utilizarse por consiguiente solos o en combinación con un fármaco antiinflamatorio para la prevención o el tratamiento de trastornos inflamatorios crónicos y agudos. Parejas de combinación utilizadas ventajosamente son fármacos antiinflamatorios esteroidales y no esteroidales. Los compuestos de la invención se pueden utilizar también para el tratamiento de trastornos causados por protozoos, de la malaria y de la coccidiosis en las aves de corral.

Se ha encontrado adicionalmente que los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables exhiben un efecto beneficioso sobre las lipoproteínas del suero. Está reconocido generalmente que los niveles de grasa en la sangre que son demasiado altos, denominados hiperlipoproteinemias, representan un factor de riesgo esencial para el desarrollo de lesiones vasculares arterioscleróticas, especialmente la enfermedad cardíaca coronaria. La reducción de las lipoproteínas del suero elevadas tiene por consiguiente una importancia excepcional para la profilaxis y la regresión de las lesiones ateroscleróticas. Además de la reducción en el colesterol total del suero, es particularmente importante reducir la proporción de fracciones lipídicas aterogénicas específicas de este colesterol total, en particular de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), debido a que estas fracciones lipídicas representan un factor de riesgo aterogénico. En contraste, se adscribe una función protectora contra la enfermedad cardíaca coronaria a las lipoproteínas de alta densidad. De acuerdo con ello, los agentes hipolipidémicos deberían poder reducir no sólo el colesterol total sino, en particular, las fracciones de colesterol VLDL y LDL en el suero. Se ha encontrado ahora que los inhibidores del NHE1 exhiben propiedades valiosas terapéuticamente utilizables en relación con la influencia en los niveles de lípidos del suero. Así, dichos compuestos reducen significativamente las concentraciones elevadas de LDL y VLDL en el suero como las que pueden observarse, por ejemplo, debido a la ingesta

dietética incrementada de una dieta rica en colesterol y lípidos o en casos de alteraciones metabólicas patológicas, por ejemplo las hiperlipidemias relacionadas genéticamente. Dichos compuestos pueden utilizarse por consiguiente para la profilaxis y regresión de lesiones ateroescleróticas por eliminación de un factor causal de riesgo. Incluidas en éstas se encuentran no sólo las hiperlipidemias primarias, sino también ciertas hiperlipidemias secundarias que ocurren, por ejemplo, en asociación con la diabetes. Adicionalmente, los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables conducen a una reducción acusada en los infartos inducidos por anormalidades metabólicas y, en particular, a una reducción significativa en el tamaño del infarto inducido y la gravedad del mismo. Dichos compuestos se utilizan por consiguiente ventajosamente para producir un medicamento para el tratamiento de la hipercolesterolemia; para producir un medicamento para la prevención de la aterogénesis; para producir un medicamento para la prevención y el tratamiento de la ateroesclerosis, para producir un medicamento para la prevención y el tratamiento de enfermedades inducidas por niveles elevados de colesterol, para producir un medicamento para la prevención y el tratamiento de enfermedades inducidas por la disfunción endotelial, para producir un medicamento para la prevención y el tratamiento de la hipertensión inducida por ateroesclerosis, para producir un medicamento para la prevención y el tratamiento de las trombosis inducidas por ateroesclerosis, para producir un medicamento para la prevención y el tratamiento del daño isquémico inducido por hipercolesterolemia e inducido por disfunción endotelial y en la lesión de reperfusión post-isquémica, para producir un medicamento para la prevención y el tratamiento de las hipertrofias cardíacas y cardiomiopatías inducidas por hipercolesterolemia e inducidas por disfunción endotelial y de la insuficiencia cardíaca congestiva (CHF), para producir un medicamento para la prevención y el tratamiento de los vasoespasmos coronarios y los infartos de miocardio inducidos por hipercolesterolemia e inducidos por disfunción endotelial, para producir un medicamento para el tratamiento de dichos trastornos en combinaciones con sustancias hipotensoras, preferiblemente con los inhibidores de la enzima convertidora de las angiotensinas (ACE) y antagonistas de los receptores de las angiotensinas. Una combinación de un inhibidor del NHE de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables con un ingrediente activo que rebaje los niveles de grasas en sangre, preferiblemente con un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa (por ejemplo lovastatina o pravastatina), provocando el último un efecto hipolipidémico y aumentando así las propiedades hipolipidémicas del inhibidor de NHE de la fórmula I

y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, demuestra ser una combinación favorable con efecto mejorado y uso reducido de ingredientes activos.

Así pues, los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables conducen a una protección eficaz contra el daño endotelial de diversos orígenes. Esta protección de los vasos contra el síndrome de disfunción endotelial significa que los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables son medicamentos valiosos para la prevención y el tratamiento de vasoespasmos coronarios, enfermedades vasculares periféricas, en particular claudicación intermitente, aterogénesis y ateroesclerosis, hipertrofia ventricular izquierda y cardiomiopatía dilatada así como trastornos trombóticos.

Se ha encontrado adicionalmente que los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables son adecuados en el tratamiento de la diabetes no dependiente de insulina (NIDDM), restringiéndose la resistencia a la insulina. En este contexto puede ser beneficioso mejorar la actividad y calidad antidiabética del efecto de los compuestos de la invención, combinarlos con una biguanida tal como metformina, con una sulfonilurea antidiabética tal como gliburida, glimepirida, tolbutamida, etc., con un inhibidor de las glucosidasas, con un agonista de la PPAR tal como rosiglitazona, pioglitazona, etc., con un producto de insulina de forma de administración diferente, con un inhibidor de DB4, con un sensibilizador de insulina o con meglitinida.

Además de los efectos antidiabéticos agudos, los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables contrarrestan el desarrollo de complicaciones tardías de la diabetes y pueden utilizarse por consiguiente como medicamentos para la prevención y el tratamiento de daños tardíos provocados por la diabetes, tales como nefropatía diabética, retinopatía diabética, cardiomiopatía diabética y otros trastornos que ocurren como consecuencia de la diabetes. Dichos compuestos pueden, en relación con esto, combinarse ventajosamente con los medicamentos antidiabéticos que acaban de describirse bajo tratamiento con NIDDM. La combinación con una forma de dosificación beneficiosa de insulina debería ser particularmente importante en este contexto.

Los inhibidores del NHE de la invención de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables exhiben, además de los efectos protectores contra los sucesos isquémicos agudos y los sucesos de reperfusión subsiguientes asimismo sumamente estresantes, efectos utilizables también de modo terapéuticamente directo contra enfermedades y trastornos del organismo entero de los mamíferos que están

asociados con las manifestaciones del proceso de envejecimiento crónicamente progresivo y que ocurren con independencia de los estados de hipoperfusión agudos y en condiciones normales, no isquémicas. Estas manifestaciones patológicas, relacionadas con la edad, inducidas a largo plazo durante el envejecimiento, tales como dolencias, invalidez y muerte, que pueden ser susceptibles ahora de tratamiento con los inhibidores del NHE, son enfermedades y trastornos que son causados esencialmente por cambios relacionados con la edad en los órganos vitales y la función de los mismos, y adquieren importancia creciente en el organismo envejecido.

Los trastornos relacionados con el daño funcional relacionado con la edad o con manifestaciones de desgaste de los órganos relacionadas con la edad son, por ejemplo, la respuesta y reactividad inadecuadas de los vasos sanguíneos a las reacciones de contracción y relajación. Este debilitamiento relacionado con la edad en la reactividad de los vasos a los estímulos de constricción y relajación, que son un proceso esencial del sistema cardiovascular y por consiguiente de la vida y la salud, puede ser eliminado o reducido significativamente por los inhibidores del NHE. Una función importante y una medida del mantenimiento de la reactividad de los vasos es el bloqueo o el retardo de la progresión en la disfunción endotelial relacionada con la edad, que puede eliminarse de modo muy significativo por los inhibidores del NHE. Los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables son por consiguiente sumamente adecuados para el tratamiento y la prevención de la progresión relacionada con la edad en la disfunción endotelial, especialmente de la claudicación intermitente.

Un ejemplo de otra variable que caracteriza el proceso de envejecimiento es el debilitamiento en la contractilidad del corazón y la decadencia en la adaptación del corazón a un gasto de bombeo cardíaco requerido. Esta eficiencia disminuida del corazón como consecuencia del proceso de envejecimiento está relacionada en la mayoría de los casos con una disfunción del corazón que está causada, entre otras cosas, por la deposición de tejido conectivo en el tejido del miocardio. Esta deposición de tejido conectivo se caracteriza por un aumento en el peso del corazón, por una dilatación del corazón y por una función cardíaca restrictiva. Resultó sorprendente el hecho de que era posible inhibir casi por completo dicho envejecimiento del órgano cardíaco. Los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables son por consiguiente extraordinariamente adecuados para el tratamiento y la prevención de la insuficiencia cardíaca y de la insuficiencia cardíaca congestiva (CHF).

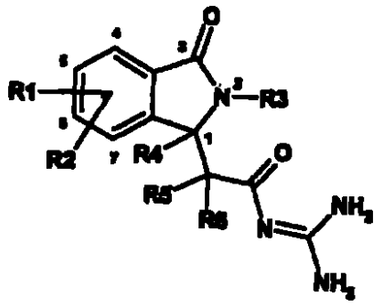
Mientras que patentes y solicitudes de patente anteriores han reivindicado el tratamiento de diversas formas de cáncer que ya se han presentado, ha resultado ahora extremadamente sorprendente que no sólo es posible curar un cáncer que ya se ha presentado por inhibición de la proliferación, sino que lo es también la prevención y el retardo altamente significativo de la incidencia relacionada con la edad del cáncer por los inhibidores del NHE. Un descubrimiento particularmente digno de mención es que los trastornos, que se producen como resultado del envejecimiento, de todos los órganos y no sólo ciertos tipos de cáncer se suprimen o ocurren con un retardo muy importante. Los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables son por consiguiente extraordinariamente adecuados para el tratamiento y, en particular, la prevención de tipos de cáncer relacionados con la edad.

Se ha encontrado ahora que no sólo se produce un retardo, desplazado de modo muy importante en el tiempo y más allá del alcance estadístico normal, en la aparición de trastornos relacionados con la edad de todos los órganos investigados, con inclusión del corazón, vasos, hígado, etc., y un retardo muy significativo en el cáncer de los ancianos. Por el contrario, se encuentra también sorprendentemente una prolongación de la vida hasta una duración que no ha podido conseguirse hasta la fecha por ningún otro grupo de medicamentos o por ningún producto natural, sea cual fuere. Este efecto singular de los inhibidores del NHE hace posible también, además del uso de los ingredientes activos solos en humanos y animales, combinar estos inhibidores del NHE con otros principios activos, medidas, sustancias y productos naturales que se utilizan en gerontología y que están basados en un mecanismo de acción diferente. Tales clases de ingredientes activos utilizados en terapia gerontológica son: en particular, vitaminas y sustancias con actividad antioxidante. Dado que exste una correlación entre la carga calórica o ingesta de alimentos y el proceso de envejecimiento, la combinación con medidas dietéticas puede tener lugar por ejemplo con supresores del apetito. Análogamente, es posible considerar una combinación con medicamentos hipotensores, por ejemplo con inhibidores de la ACE, antagonistas de los receptores de las angiotensinas, diuréticos, antagonistas del Ca^{2+}, etc., o con medicamentos normalizadores del metabolismo tales como agentes reductores del colesterol.

Los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables son por consiguiente extraordinariamente adecuados para la prevención de cambios tisulares relacionados con la edad y para la prolongación de la vida al tiempo que se mantiene una calidad de vida alta.

Los compuestos de la invención son inhibidores eficaces del antiportador celular sodio–protón (intercambiador Na/H) que está incrementado también en un gran número de trastornos (*hipertensión esencial, ateroesclerosis, diabetes, etc.*) en las células que son fácilmente sensibles a las medidas, tales como, por ejemplo, en los eritrocitos, plaquetas o leucocitos. Los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados por consiguiente como herramientas científicas extraordinarias y simples, por ejemplo en su uso como agentes de diagnóstico para determinar y distinguir diferentes tipos de hipertensión, pero también de ateroesclerosis, diabetes y las complicaciones tardías de la diabetes, trastornos proliferativos, etc.

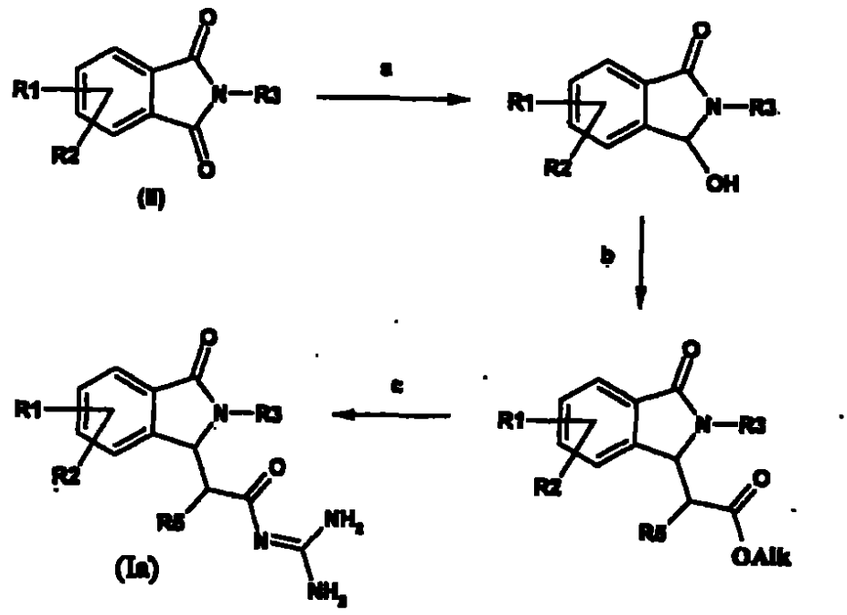
La presente invención se refiere también a procesos para la síntesis de derivados de isoindolona de la fórmula I



(I)

Además, los compuestos de la fórmula I pueden encontrarse en la forma de tautómeros, mezclas racémicas, enantiómeros y diastereoisómeros. Estas formas constituyen también parte de la invención.

Los compuestos de la fórmula I, en la cual R4 y R6 representan hidrógeno se pueden preparar a partir de las ftalimidas de la fórmula II de acuerdo con el esquema de síntesis general siguiente:



El esquema de síntesis general es como sigue:

a) un hidruro complejo se hace reaccionar con una ftalimida (de la fórmula II) en un alcohol alifático

b) el producto obtenido se hace reaccionar luego con un alcoxicarbonilmetilenotrifenilfosforano en tolueno, o con un fosfonoacetato de trialquilo y una base

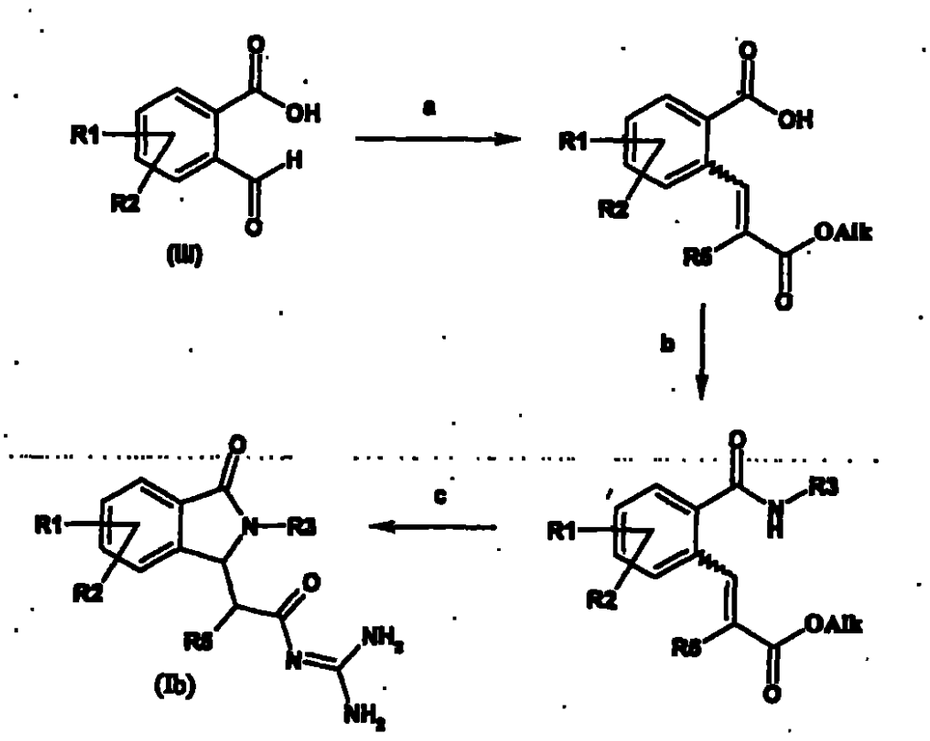
c) el producto obtenido se hace reaccionar con cloruro de guanidinio y una base o con guanidina en, v.g., un alcohol que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono.

La reacción de reducción a) se lleva a cabo preferiblemente utilizando un hidruro, tal como borohidruro de potasio o borohidruro de sodio, en un alcohol alifático que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, preferiblemente metanol, o en tetrahidrofurano, a una temperatura comprendida entre 0°C y el punto de ebullición de la mezcla de reacción.

La reacción b) se lleva a cabo generalmente en presencia de un alcoxicarbonilmetilenotrifenilfosforano adecuado en un disolvente, tal como tolueno, a una temperatura comprendida entre 20°C y el punto de ebullición de la mezcla de reacción, o en presencia de un fosfonoacetato de trialquilo adecuado y una base, tal como hidruro de sodio en un disolvente, tal como 1,2-dimetoxietano, a una temperatura comprendida entre 0°C y el punto de ebullición de la mezcla de reacción.

La reacción c) se lleva a cabo generalmente en presencia de hidrocloruro de guanidinio y una base, tal como terc–butóxido de potasio en un disolvente inerte, tal como dimetilformamida, a una temperatura comprendida entre 20°C y el punto de ebullición de la mezcla de reacción, o en presencia de guanidina en un disolvente, tal como un alcohol que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, preferiblemente isopropanol, a una temperatura comprendida entre 20°C y el punto de ebullición de la mezcla de reacción.

Alternativamente, ciertos compuestos de la fórmula I, en la cual R4 y R6 representan hidrógeno, se pueden preparar a partir de los aldehídos de la fórmula (III) de acuerdo con el esquema de síntesis general siguiente:



El esquema de síntesis general es como sigue:

a) un compuesto de la fórmula III se hace reaccionar con alcoxicarbonilmetilenotrifenilfosforano en tolueno o con un fosfonoacetato de trialquilo y una base

b) el producto obtenido se hace reaccionar con una amina de la fórmula $R3NH_2$ (teniendo R3 el mismo significado que en la fórmula I) y una carbodiimida

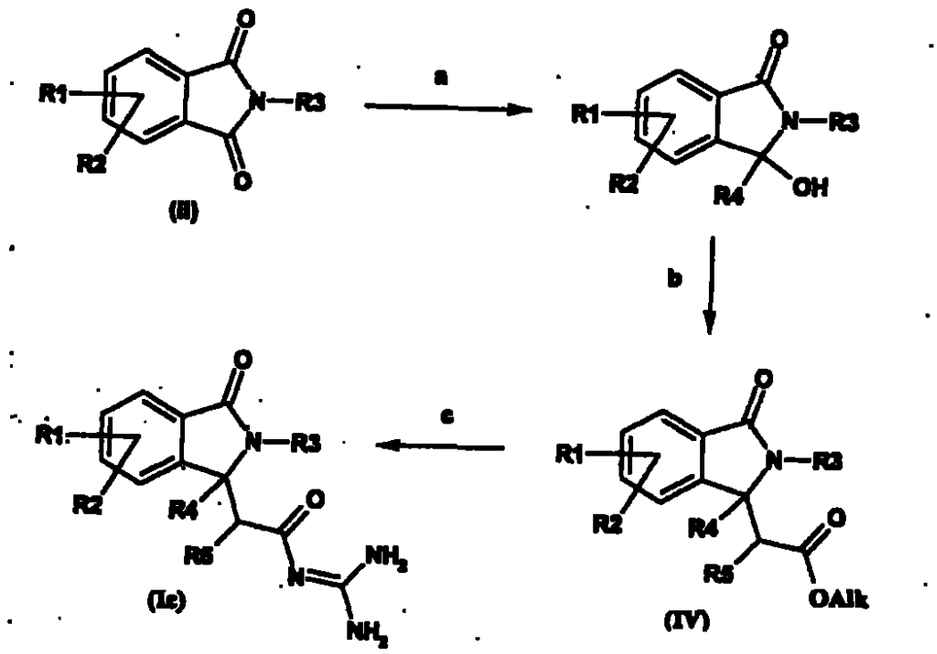
c) el producto obtenido se pone en contacto con cloruro de guanidinio y una base o con guanidina en, v.g., un alcohol que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono.

La reacción a) se lleva a cabo por lo general en presencia de un alcoxicarbonilmetilenotrifenilfosforano adecuado en un disolvente inerte, tal como tolueno, a una temperatura comprendida entre 20°C y el punto de ebullición de la mezcla de reacción, o en presencia de un fosfonoacetato de trialquilo adecuado y una base, tal como hidruro de sodio en un disolvente, tal como 1,2–dimetoxietano, a una temperatura comprendida entre 0°C y el punto de ebullición de la mezcla de reacción.

La reacción b) se lleva a cabo en presencia de la amina $R3NH_2$ apropiada. El proceso se lleva a cabo generalmente en presencia de un agente de copulación utilizado en química de péptidos, tal como una carbodiimida (por ejemplo N,N'–diciclohexilcarbodiimida) o N,N'–carbonildiimidazol, en un disolvente inerte, tal como un éter (por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano), una amida (por ejemplo dimetilformamida) o un disolvente inerte clorado (por ejemplo cloruro de metileno, 1,2–dicloroetano o cloroformo), a una temperatura comprendida entre 0°C y el punto de ebullición de la mezcla de reacción.

La reacción c) se lleva a cabo generalmente en presencia de hidrocloruro de guanidinio y una base, tal como terc–butóxido de potasio, en un disolvente inerte, tal como dimetilformamida, a una temperatura comprendida entre 20°C y el punto de ebullición de la mezcla de reacción, o en presencia de guanidina en un disolvente, tal como un alcohol que tenga 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, preferiblemente isopropanol, a una temperatura comprendida entre 20°C y el punto de ebullición de la mezcla de reacción.

El compuesto de la fórmula I, en la cual R4 representa un grupo alquilo y R6 representa hidrógeno se puede preparar a partir de las ftalimidas de la fórmula (II) de acuerdo con el esquema de síntesis general siguiente:



El esquema de síntesis general es como sigue:

a) una ftalimida (de la fórmula II) se hace reaccionar con un haluro de alquilmagnesio o con un reactivo de alquil–litio, v.g. en un éter

b) el producto obtenido se hace reaccionar luego con un alcoxicarbonilmetilenotrifenilfosforano en tolueno, o con 1–etoxi–1–trimetilsiloxietileno y un ácido de Lewis

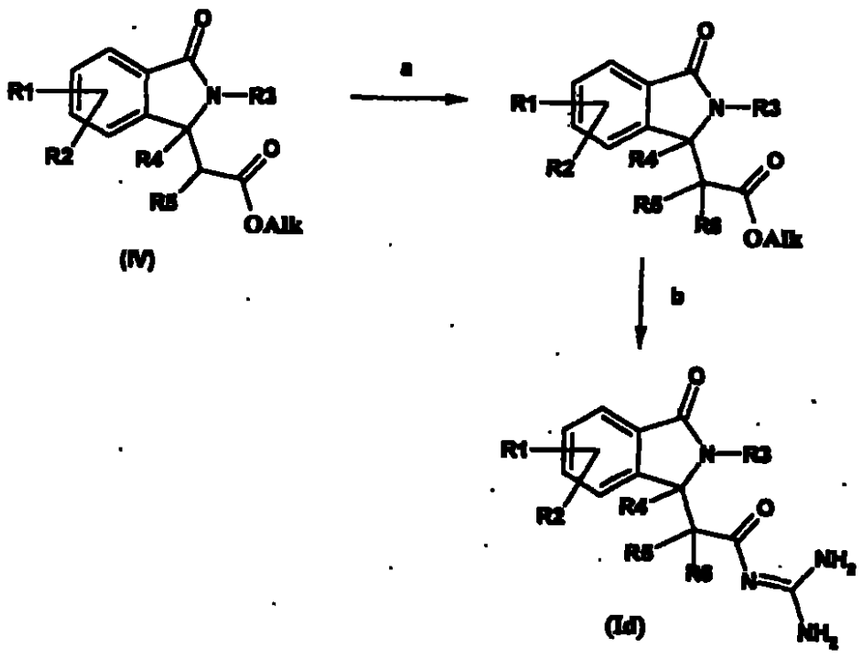
c) el producto obtenido se hace reaccionar con cloruro de guanidinio y una base o con guanidina v.g. en un alcohol que tenga 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono.

La reacción a) se lleva a cabo preferiblemente utilizando un haluro de alquilmagnesio o un reactivo de alquil–litio, en un disolvente, tal como un éter, preferiblemente tetrahidrofurano, a una temperatura comprendida entre 0°C y el punto de ebullición de la mezcla de reacción.

La reacción b) se puede llevar a cabo en presencia de un alcoxicarbonilmetilenotrifenilfosforano adecuado en un disolvente, tal como tolueno, a una temperatura comprendida entre 20°C y el punto de ebullición de la mezcla de reacción, o en presencia de 1–etoxi–1–trimetilsiloxietileno y un ácido de Lewis, tal como cloruro de titanio (IV) o triflato de trimetilsililo, en un disolvente inerte, tal como diclorometano, a una temperatura comprendida entre –78°C y 20°C. La preparación de derivados, tales como 1–etoxi–1–trimetilsiloxieteno, se describe en *Synth. Commun.* 1987, 17, 1.

La reacción c) se lleva a cabo por lo general en presencia de hidrocloruro de guanidinio y una base, tal como terc–butóxido de potasio en un disolvente inerte, tal como dimetilformamida, a una temperatura comprendida entre 20°C y el punto de ebullición de la mezcla de reacción, o en presencia de guanidina en un disolvente, tal como un alcohol que tenga 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, preferiblemente isopropanol, a una temperatura comprendida entre 20°C y el punto de ebullición de la mezcla de reacción.

Los compuestos de la fórmula I, en la cual R6 representa un grupo alquilo, se pueden preparar a partir de los ésteres de la fórmula (IV) de acuerdo con el esquema de síntesis general siguiente:



El esquema de síntesis general es como sigue:

a) el compuesto de la fórmula IV se hace reaccionar, en presencia de diisopropilamiduro de litio, con un R6–Hal, donde Hal es F, Cl, Br o I;

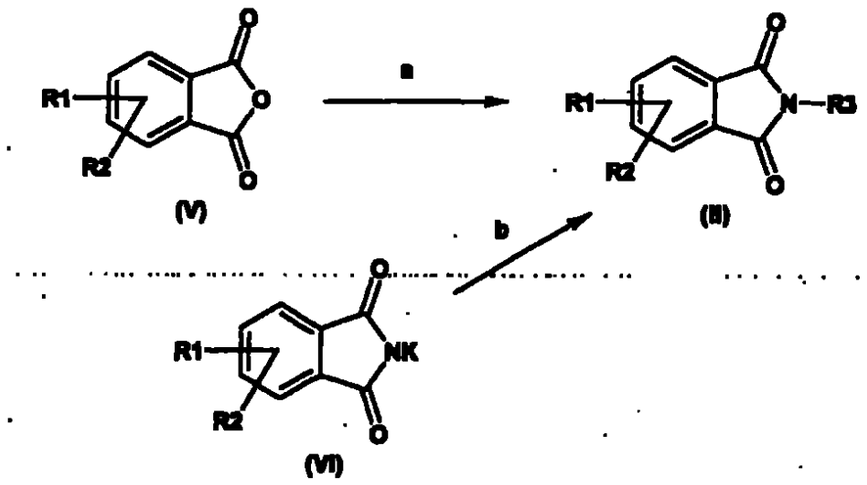
b) el producto obtenido se hace reaccionar con cloruro de guanidinio y una base o con guanidina, v.g. en un alcohol que tenga 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono.

La reacción a) se puede llevar a cabo en presencia de diisopropilamiduro de litio en un disolvente inerte, tal como un éter (preferiblemente tetrahidrofurano) y en

presencia de un haluro de alquilo R6–Hal adecuado, a una temperatura comprendida entre –78°C y 0°C.

La reacción b) se lleva a cabo por lo general en presencia de hidrocloruro de guanidinio y una base, tal como terc–butóxido de potasio en un disolvente inerte, tal como dimetilformamida, a una temperatura comprendida entre 20°C y el punto de ebullición de la mezcla de reacción, o en presencia de guanidina en un disolvente, tal como un alcohol que tenga 1, 2, 3, ó 4 átomos de carbono, preferiblemente isopropanol, a una temperatura comprendida entre 20°C y el punto de ebullición de la mezcla de reacción.

Si los compuestos de la fórmula (II) no están disponibles comercialmente, se pueden preparar, por ejemplo (ruta a), a partir de los anhídridos correspondientes de la fórmula (V) en presencia de la amina $R3NH_2$ apropiada y un ácido, tal como ácido para–toluenosulfónico, en un disolvente tal como tolueno, a una temperatura comprendida entre 20°C y el punto de ebullición de la mezcla de reacción; o (ruta b) por el método de Gabriel, partiendo de las ftalimidas de potasio correspondientes de la fórmula (VI) en presencia del haluro de alquilo apropiado de la fórmula R3Hal y en un disolvente, tal como dimetilformamida, a una temperatura comprendida entre 0°C y el punto de ebullición de la mezcla de reacción, por aplicación o adaptación del método descrito en Tetrahedron 1998, 54, 14437.



Si los compuestos de la fórmula (V) no están disponibles comercialmente, se pueden preparar, por ejemplo, a partir de los ácidos ftálicos correspondientes en

anhídrido acético, a una temperatura comprendida entre 20°C y el punto de ebullición de la mezcla de reacción.

En caso necesario, se utilizan un grupo protector para la función amina, alcohol o ácido y métodos de desprotección, tales como los descritos en T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, J. Wiley–Interscience Publication (1991).

Los compuestos de la fórmula I se pueden convertir opcionalmente en sales de adición con un ácido inorgánico u orgánico por reacción de un ácido de este tipo en un disolvente, v.g. un disolvente orgánico tal como un alcohol, una cetona, un éter o un disolvente clorado. Estas sales forman también parte de la invención. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables que se pueden mencionar incluyen las sales siguientes: bencenosulfonato, hidrobromuro, hidrocloruro, acetato, citrato, etanosulfonato, fumarato, gluconato, yodato, maleato, isetionato, metanosulfonato, metilenobis(β–oxinaftoato), nitrato, oxalato, pamoato, fosfato, salicilato, succinato, sulfato, tartrato, teofilinacetato y p–toluenosulfonato.

Si los compuestos contienen un grupo ácido, los mismos son capaces de formar sales con bases, por ejemplo como sales de metal alcalino, preferiblemente sales de sodio o potasio, o como sales de amonio, por ejemplo como sales con amoníaco o aminas orgánicas o aminoácidos. Dichos compuestos pueden estar presentes también como ion dipolar.

Lista de abreviaturas:

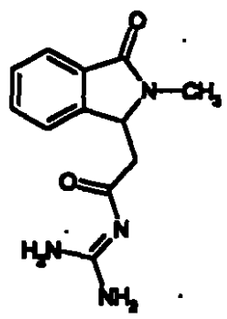
ACN	Acetonitrilo
CDI	Di–imidazol–1–il–metanona
DCI	Desorción–Ionización química
DEA	Dietilamina
DIP	2–Isopropoxi–propano
DME	1,2–Ddimetoxietano
DMF	N,N–Dimetilformamida
EA	Acetato de etilo
EI	Impacto de electrones
ES	Ionización por pulverización electrónica
EtOH	Etanol
HEP	n–Heptano
HOAc	Ácido acético
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
KOtBu	terc–Butilato de potasio

MeOH	Metanol
p.f.	Punto de fusión
MTB	2-Metoxi-2-metil-propano
NMP	1-Metil-pirrolidin-2-ona
i-PrOH	Isopropanol
RT	Tiempo de retención
TFA	Ácido trifluoroacético

Los ejemplos siguientes ilustran la invención.

Ejemplo 1:

a) N-[2-(2-Metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina



Se añaden 4,3 g de cloruro de guanidinio a una suspensión de 5,2 g de terc-butóxido de potasio en 100 cm^3 de dimetilformamida. La mezcla de reacción se agita en atmósfera inerte a una temperatura comprendida en la región de 20°C durante 1 hora, seguido por adición de una solución de 2 g de (2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo en 20 cm^3 de dimetilformamida. La mezcla de reacción se agita a una temperatura comprendida en la región de 20°C durante 16 horas, seguido por adición de 100 cm^3 de agua. El pH se ajusta a 8 por adición de 50 cm^3 de ácido clorhídrico 1M, y la mezcla se concentra a presión reducida (0,6 kPa) a una temperatura comprendida en la región de 30°C. El residuo de evaporación se recoge en agua y se filtra luego. Se obtienen así 0,35 g de N-[(2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina en la forma de un sólido blanquecino que funde a 214°C. Espectro de masas EI: m/e 246 (M^+), m/e 159 (pico base), m/e 146.

b) (2-Metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo

Se añaden 11,5 g de etoxicarbonilmetilenotrifenilfosforano a una suspensión de 4,5 g de 3-hidroxi-2-metil-2,3-dihidroisoindol-1-ona en 110 cm^3 de tolueno. La

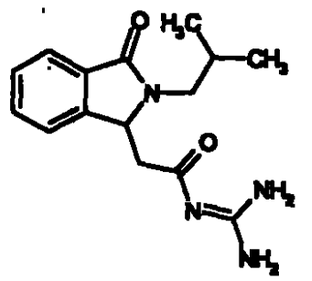
mezcla de reacción se calienta a reflujo con agitación durante 16 horas y se enfría luego a una temperatura comprendida en la región de 20°C. La mezcla se concentra luego a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura situada en la región de 40°C. El aceite residual se recoge en 50 cm^3 de dietil–éter. El precipitado formado se separa por filtración y se lava luego dos veces con 10 cm^3 de dietil–éter. El filtrado se concentra a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura situada en la región de 40°C para dar un aceite de color anaranjado, que se purifica por cromatografía bajo presión de argón (60 kPa) en una columna de gel de sílice (tamaño de partícula 20–45 µm), eluyendo con mezclas sucesivas de ciclohexano/acetato de etilo (70/30, 65/35, 60/40 en volumen). Las fracciones que comprenden el producto esperado se combinan y se concentran a presión reducida (2 kPa) a una temperatura situada en la región de 30°C. Se obtienen así 4,1 g de (2–metil–3–oxo–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il)acetato de etilo en la forma de un aceite amarillo. (Rf = 0,25, cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (50/50 en volumen)).

c) 3–Hidroxi–2–metil–2,3–dihidroisoindol–1–ona

Se añaden lentamente 3,4 g de borohidruro de potasio a una suspensión de 10 g de N–metilftalimida en 220 cm^3 de metanol en atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agita a una temperatura situada en la región de 20°C durante 20 horas, seguido por adición gota a gota de 200 cm^3 de agua destilada. El disolvente se evapora luego parcialmente (aproximadamente 120 cm^3) a presión reducida (2 kPa) a una temperatura situada en la región de 35°C, y el residuo se diluye con 400 cm^3 de agua destilada. La mezcla se extrae con 400 cm^3 de acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra luego a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura situada en la región de 30°C. Se obtienen así 4,5 g de 3–hidroxi–2–metil–2,3–dihidroisoindol–1–ona en la forma de un polvo blanco que funde a 130°C.

Ejemplo 2:

a) N–[2–(2–Isobutil–3–oxo–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il)acetil]guanidina



Se prepara N-[(2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 5 g de terc-butóxido de potasio, 5,2 g de cloruro de guanidinio y 2,5 g de 2-(isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo. La mezcla de reacción se agita a una temperatura situada en la región de 20°C durante 24 horas y se filtra luego. El filtrado se recoge en 150 cm^3 de agua y 200 cm^3 de acetato de etilo. Después de separación de las fases por decantación, la fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con dos veces 200 cm^3 de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad a presión reducida (0,6 kPa) a una temperatura situada en la región de 45°C. El residuo de evaporación se recoge en dietil-éter y el precipitado formado se filtra y se lava luego varias veces con dietil-éter. El sólido se seca a presión reducida (10 Pa) a una temperatura situada en la región de 45°C. Se obtienen así 1,5 g de N-[(2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina en la forma de un sólido blanco que funde a 250°C. Espectro de masas EI: m/e 288 (M^+), m/e 201 (pico base).

b) (2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo

Se añaden gota a gota 7,7 cm^3 de fosfonoacetato de trietilo, mientras se mantiene la temperatura por debajo de 10°C, a una suspensión de 1,6 g de hidruro de sodio al 60% en 60 cm^3 de 1,2-dimetoxietano en atmósfera inerte y se enfría a 0°C, con agitación. La mezcla de reacción se deja calentar a una temperatura situada en la región de 20°C y se agita luego durante 45 minutos. Se añaden luego 5,3 g de 3-hidroxi-2-isobutil-2,3-dihidroisoindol-1-ona y la mezcla se calienta a reflujo durante 3,5 horas y se enfría luego a una temperatura en la región de 20°C. La mezcla de reacción se trata con 40 cm^3 de agua destilada y luego 100 cm^3 de dietil-éter. Después de separación de las fases por decantación, la fase acuosa se extrae dos veces con 100 cm^3 de dietil-éter. Los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran luego a sequedad a presión

reducida (2 kPa) a una temperatura situada en la región de 18°C, para dar un aceite amarillo pálido, que se purifica por cromatografía bajo presión de argón (60 kPa), en una columna de gel de sílice (tamaño de partícula 15–40 µm), eluyendo con mezclas sucesivas de ciclohexano/acetato de etilo (60/40 y luego 50/50 en volumen). Las fracciones que contienen el producto esperado se combinan y concentran a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 30°C. Se obtienen así 6,3 g de (2–isobutil–3–oxo–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il)acetato de etilo en la forma de un aceite amarillo pálido. (Rf = 0,56, cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (50/50 en volumen)).

c) 3–Hidroxi–2–isobutil–2,3–dihidroisoindol–1–ona

Se prepara 3–hidroxi–2–isobutil–2,3–dihidroisoindol–1–ona como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 6,5 g de N–isobutilftalimida en 60 cm^3 de metanol y 1,7 g de borohidruro de potasio. La mezcla de reacción se agita a una temperatura en la región de 20°C durante 20 minutos y se enfría luego a una temperatura en la región de 0°C, seguido por adición gota a gota de 50 cm^3 de agua destilada. El metanol se evapora luego parcialmente a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 35°C, y el residuo se extrae tres veces con 60 cm^3 de diclorometano. Se combinan los extractos orgánicos, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran luego a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 25°C para dar un aceite amarillo pálido, que se purifica por cromatografía bajo presión de argón (60 kPa) en una columna de gel de sílice (tamaño de partícula 40–63 µm), eluyendo con una mezcla ciclohexano/acetato de etilo (60/40 en volumen). Las fracciones que contienen el producto esperado se combinan y se concentran a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. Se obtienen así 5,8 g de 3–hidroxi–2–isobutil–2,3–dihidroisoindol–1–ona en la forma de un sólido blanco que funde a 82°C.

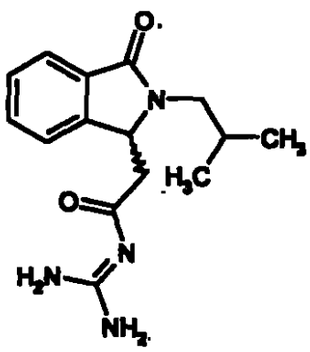
d) N–isobutilftalimida

Se añade una solución de 3,2 cm^3 de isobutilamina en 3 cm^3 de tolueno a una suspensión de 5,2 g de anhídrido ftálico en 50 cm^3 de tolueno, con agitación. La mezcla de reacción se calienta a una temperatura en la región de 60°C durante 1 hora, y luego a una temperatura en la región de 100°C durante 2 horas. Se instala luego un aparato Dean–Stark sobre el reactor y la mezcla de reacción se calienta a una temperatura en la región de 130°C durante 2 horas, después de lo cual se enfría a una temperatura en la región de 20°C. La mezcla de reacción se concentra a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. El residuo se recoge

en 50 cm^3 de solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrae dos veces con 75 cm^3 de diclorometano. Los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran luego a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 20°C. Se obtienen así 6,5 g de N-isobutilftalimida en la forma de un sólido blanco que funde a 92°C.

Ejemplo 3:

a) (-)-N-[2-(2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina



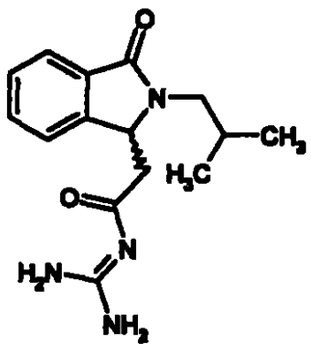
Se prepara (-)-N-[(2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 2,6 g de terc-butóxido de potasio, 2,6 g de cloruro de guanidinio y 1,25 g de (-)-(2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo. La mezcla de reacción se agita a una temperatura en la región de 20°C durante 40 horas y se filtra luego. El filtrado se recoge en 80 cm^3 de agua y 120 cm^3 de acetato de etilo. Después de separación de las fases por decantación, la fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con dos veces 120 cm^3 de acetato de etilo. Se combinan los extractos orgánicos, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad a presión reducida (0,6 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. El residuo de evaporación se recoge en 30 cm^3 de dietil-éter y el precipitado formado se separa por filtración y se lava luego 3 veces con 5 cm^3 de dietil-éter. El sólido se seca a presión reducida (10 Pa) a una temperatura en la región de 45°C. Se obtienen así 0,75 g de (-)-N-[(2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina en la forma de un sólido blanquecino que funde a 264°C. (α_D^{20} = -10,2° ± 0,6 en metanol al 0,5%). Espectro de masas EI: m/e 288 (M^+), m/e 245, m/e 201, m/e 132.

b) (-)-(2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo y (+)-(2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo

Se obtienen (–)–(2–isobutil–3–oxo–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il)acetato de etilo y (+)–(2–isobutil–3–oxo–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il)acetato de etilo por resolución de 3,0 g de (2–isobutil–3–oxo–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il)acetato de etilo por cromatografía HPLC en una columna quiral WHELK–01SS de 10 µm, eluyendo sucesivamente con mezclas heptano/isopropanol (90/10 en volumen) y luego heptano/etanol (90/10 y luego 50/50 en volumen). Las fracciones que comprenden el primer enantiómero se combinan y se concentran a presión reducida (1 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. El residuo se seca a presión reducida (3 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. Se obtienen así 1,3 g de (–)–(2–isobutil–3–oxo–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il)acetato de etilo en la forma de un aceite viscoso de color ocre pálido (α_D^{20} = –16,2° ± 0,6° en DMSO al 0,5%). Las fracciones que comprenden el segundo enantiómero se combinan y se concentran a presión reducida (1 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. El residuo se seca a presión reducida (3 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. Se obtiene así 1,0 g de (+)–(2–isobutil–3–oxo–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il)acetato de etilo en la forma de un aceite viscoso amarillo pálido (α_D^{20} = –15,1° ± 0,7° en DMSO al 0,5%). El (2–isobutil–3–oxo–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il)acetato de etilo se describe en el Ejemplo 2.

Ejemplo 4:

(+)–N–[2–(2–isobutil–3–oxo–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il)acetil]guanidina

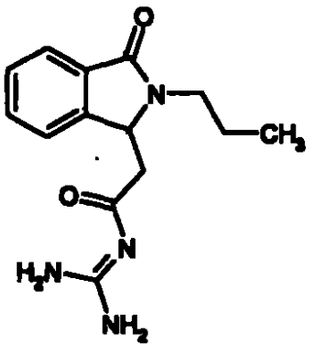


Se prepara (+)–N–[2–(2–isobutil–3–oxo–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il)acetil]guanidina como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 2,0 g de terc–butóxido de potasio, 2,1 g de cloruro de guanidinio y 1,0 g de (+)–(2–isobutil–3–oxo–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il)acetato de etilo. La mezcla de reacción se agita a una temperatura en la región de 20°C durante 40 horas y se filtra luego. El filtrado se recoge en 70 cm^3 de agua y 100 cm^3 de acetato de etilo. Después de separación de

las fases por decantación, la fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con dos veces 100 cm^3 de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad a presión reducida (0,6 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. El residuo de evaporación se recoge en 30 cm^3 de dietil-éter y el precipitado formado se separa por filtración y se lava luego tres veces con 5 cm^3 de dietil-éter. El sólido se seca a presión reducida (10 Pa) a una temperatura en la región de 45°C. Se obtienen así 0,56 g de (+)-N-[(2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina, en la forma de un sólido anaranjado-amarillo que funde a 264°C. (α_D^{20} = +13,9° ± 0,6° en metanol al 0,5%). El (+)-(2-isobutil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo se describe en el Ejemplo 3. Espectro de masas DCI: m/e 289 $(M+H)^+$.

Ejemplo 5:

a) N-[2-(3-Oxo-2-propil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina



Se prepara N-[(3-oxo-2-propil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 3,9 g de terc-butóxido de potasio, 3,3 g de cloruro de guanidinio y 1,8 g de (3-oxo-2-propil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo. La mezcla de reacción se agita a una temperatura en la región de 20°C durante 1 hora, seguido por adición de 60 cm^3 de agua. La fase acuosa se extrae con 3 veces 50 cm^3 de acetato de etilo y se concentra luego a sequedad a presión reducida (0,6 kPa) a una temperatura en la región de 45°C. El residuo se recoge en agua, se tritura y se filtra. El sólido se recoge en metanol y el disolvente se evapora luego a sequedad a presión reducida (0,6 kPa) a una temperatura en la región de 45°C. Se obtienen así 0,6 g de N-[(3-oxo-2-propil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina en la forma de un sólido algodonoso de color amarillo pálido que funde a 229°C. Espectro de masas EI: m/e 274 (M^+), m/e 187, m/e 86 (pico base).

b) (3-Oxo-2-propil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo

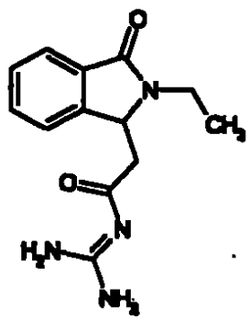
Se prepara (3–oxo–2–propil–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il)acetato de etilo como se describe en el Ejemplo 2, partiendo de 0,8 g de hidruro de sodio al 60% en 20 cm^3 de 1,2–dimetoxietano, 4,0 cm^3 de fosfonoacetato de trietilo y 1,9 g de 3–hidroxi–2–propil–2,3–dihidroisoindol–1–ona. El producto bruto se purifica por cromatografía bajo presión de argón (60 kPa) en una columna de gel de sílice (tamaño de partícula 15–40 µm), eluyendo con una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo (50/50 en volumen). Las fracciones que comprenden el producto esperado se combinan y se concentran a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 30°C. Se obtienen así 1,9 g de (3–oxo–2–propil–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il)acetato de etilo en la forma de un aceite amarillo. (Rf = 0,7, cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (30/70 en volumen)).

c) 3–Hidroxi–2–propil–2,3–dihidroisoindol–1–ona

Se prepara 3–hidroxi–2–propil–2,3–dihidroisoindol–1–ona como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 1,5 g de N–propilftalimida en 25 cm^3 de metanol y 0,48 g de borohidruro de potasio. La mezcla de reacción se agita a una temperatura en la región de 20°C durante 20 horas y se enfría luego a una temperatura en la región de 0°C, añadiéndose luego agua destilada gota a gota. Se evapora luego parcialmente el metanol a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 35°C y el residuo se enfría a 0°C. El precipitado obtenido se separa por filtración y se lava luego con agua fría. El sólido se recoge en diclorometano y el disolvente se evapora luego a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 35°C. Se obtiene así 1,0 g de 3–hidroxi–2–propil–2,3–dihidroisoindol–1–ona en la forma de un polvo de color beige. (Rf = 0,6, cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (30/70 en volumen)).

Ejemplo 6:

a) N–[2–(2–Etil–3–oxo–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il)acetil]guanidina



Se prepara N–[(2–etil–3–oxo–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il)acetil]guanidina como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 4,3 g de terc–butóxido de potasio, 3,7 g de cloruro de guanidinio y 1,9 g de (2–etil–3–oxo–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il)acetato de etilo. La mezcla de reacción se agita a una temperatura en la región de 20°C durante 20 horas, seguido por adición de 60 cm^3 de agua. La fase acuosa se extrae con tres veces 50 cm^3 de acetato de etilo y se concentra luego a sequedad a presión reducida (0,6 kPa) a una temperatura en la región de 45°C. El residuo se recoge en agua, se tritura y se filtra. El sólido se recoge en metanol y el disolvente se evapora luego a sequedad a presión reducida (0,6 kPa) a una temperatura en la región de 45°C. Se obtienen así 0,56 g de N–[(2–etil–3–oxo–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il)-

acetil]guanidina en la forma de un sólido blanquecino que funde a 223°C. Espectro de masas EI: m/e 260 (M^+), m/e 173, m/e 160, m/e 132.

b) (2-Etil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo

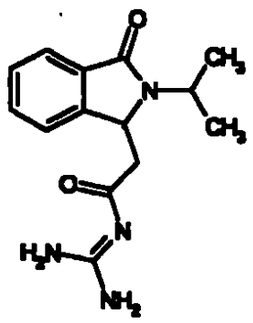
Se prepara (2-etil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo como se describe en el Ejemplo 2, partiendo de 0,6 g de hidruro de sodio al 60% en 20 cm^3 de 1,2-dimetoxietano, 3,2 cm^3 de fosfonoacetato de trietilo y 1,8 g de 3-hidroxi-2-etil-2,3-dihidroisoindol-1-ona. El producto bruto se purifica por cromatografía bajo presión de argón (60 kPa) en una columna de gel de sílice (tamaño de partícula 15-40 µm), eluyendo con una mezcla ciclohexano/acetato de etilo (50/50 en volumen). Las fracciones que contienen el producto esperado se combinan y se concentran a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 30°C. Se obtienen así 2,0 g de (2-etil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo en la forma de un aceite amarillo pálido. (Rf = 0,7, cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice, eluyente: diclorometano/metanol (90/10 en volumen)).

c) 3-Hidroxi-2-etil-2,3-dihidroisoindol-1-ona

Se prepara 3-hidroxi-2-etil-2,3-dihidroisoindol-1-ona como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 4,0 g de N-etilftalimida en 20 cm^3 de metanol y 1,2 g de borohidruro de potasio. La mezcla de reacción se agita a una temperatura en la región de 20°C durante 20 horas y se enfría luego a una temperatura en la región de 0°C, añadiéndose luego agua destilada gota a gota. El precipitado obtenido se separa por filtración y se lava luego con agua fría. Se evapora parcialmente luego el metanol del filtrado a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 75°C, y el residuo se enfría a 0°C. El segundo precipitado así obtenido se separa por filtración y se lava luego con agua fría. Las dos fracciones del sólido se secan a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 35°C. Se obtienen así 1,9 g de 3-hidroxi-2-etil-2,3-dihidroisoindol-1-ona en la forma de un polvo escamoso blanco. (Rf = 0,5, cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (30/70 en volumen)).

Ejemplo 7:

a) N-[2-(2-Isopropil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina



Se prepara N-[(2-isopropil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 1,5 g de terc-butóxido de potasio, 1,3 g de cloruro de guanidinio y 0,7 g de (2-isopropil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo. La mezcla de reacción se agita a una temperatura en la región de 20°C durante 20 horas, seguido por adición de 30 cm^3 de agua. La fase acuosa se extrae con 3 veces 50 cm^3 de acetato de etilo y se concentra luego a sequedad a presión reducida (0,5 kPa) a una temperatura en la región de 45°C. El residuo se recoge en agua, se tritura y se filtra. El sólido se recoge en una mezcla de diclorometano/metanol (90/10 en volumen) y se filtra, y el filtrado se purifica por cromatografía bajo presión de argón (60 kPa) en una columna de gel de sílice (tamaño de partícula 15-40 µm), eluyendo con una mezcla diclorometano/metanol (90/10 en volumen). Las fracciones que contienen el producto esperado se combinan y se concentran a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. Se obtienen así 0,05 g de N-[(2-isopropil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina en la forma de un sólido blanco. Espectro de masas EI: m/e 274 (M^+), m/e 187, m/e 132. Espectro infrarrojo (KBr): 3412; 1974; 1667; 1603; 1531; 1387 y 698 cm^{-1}.

b) (2-isopropil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo

Se prepara (2-isopropil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo como se describe en el Ejemplo 2, partiendo de 0,63 g de hidruro de sodio al 60% en 20 cm^3 de 1,2-dimetoxietano, 3,1 cm^3 de fosfonoacetato de trietilo y 2,0 g de 3-hidroxi-2-isopropil-2,3-dihidroisoindol-1-ona. El producto bruto se purifica por cromatografía bajo presión de argón (60 kPa) en una columna de gel de sílice (tamaño de partícula 15-40 µm), eluyendo con una mezcla ciclohexano/acetato de etilo (60/40 en volumen). Las fracciones que contienen el producto esperado se combinan y se concentran a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 30°C. Se obtienen así 0,84 g de (2-isopropil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)-

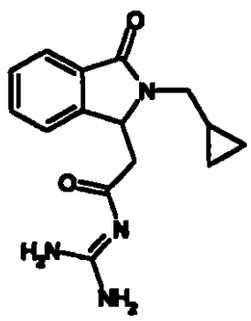
acetato de etilo en la forma de un aceite amarillo pálido. (Rf = 0,7, cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice, eluyente: diclorometano/metanol (90/10 en volumen)).

c) 3-Hidroxi-2-isopropil-2,3-dihidroisoindol-1-ona

Se prepara 3-hidroxi-2-isopropil-2,3-dihidroisoindol-1-ona como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 4,0 g de N-isopropilftalimida en 20 cm^3 de metanol y 1,1 g de borohidruro de potasio. La mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente en la región de 30°C durante 20 horas y se enfría luego a una temperatura en la región de 0°C, añadiéndose luego agua destilada gota a gota. Se evapora luego el disolvente a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 35°C. Se obtienen así 6,1 g de 3-hidroxi-2-isopropil-2,3-dihidroisoindol-1-ona en la forma de una cera blanca. (Rf = 0,65, cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (30/70 en volumen)).

Ejemplo 8:

a) N-[2-(2-Ciclopropilmetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina



Se prepara N-[(2-ciclopropilmetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 2,9 g de terc-butóxido de potasio, 2,5 g de cloruro de guanidinio y 1,5 g de (2-ciclopropilmetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo. La mezcla de reacción se agita a una temperatura en la región de 20°C durante 20 horas, seguido por adición de 20 cm^3 de agua. La fase acuosa se extrae con tres veces 100 cm^3 de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinan y se concentran luego a sequedad a presión reducida (0,6 kPa) a una temperatura en la región de 35°C. El residuo se recoge en agua, se tritura, se separa por filtración y se seca luego en un desecador. Se obtienen así 1,2 g de N-[(2-ciclopropilmetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-

il)acetil]guanidina en la forma de un polvo blanquecino que funde a 229°C. Espectro de masas: DCI: m/e 287 ($M+H^+$).

b) (2-Ciclopropilmetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo

Se prepara (2-ciclopropilmetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo como se describe en el Ejemplo 2, partiendo de 0,61 g de hidruro de sodio al 60% en 20 cm^3 de 1,2-dimetoxietano, 3,0 cm^3 de fosfonoacetato de trietilo y 1,55 g de 3-hidroxi-2-ciclopropilmetil-2,3-dihidroisoindol-1-ona. El producto bruto se purifica por cromatografía bajo presión de argón (60 kPa) en una columna de gel de sílice (tamaño de partícula 15-40 µm), eluyendo con una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo (70/30 en volumen). Las fracciones que contienen el producto esperado se combinan y se concentran a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 30°C. Se obtienen así 1,45 g de (2-ciclopropilmetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo en la forma de un aceite incoloro (Rf = 0,52, cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (50/50 en volumen)).

c) 3-Hidroxi-2-ciclopropilmetil-2,3-dihidroisoindol-1-ona

Se prepara 3-hidroxi-2-ciclopropilmetil-2,3-dihidroisoindol-1-ona como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 4,3 g de N-ciclopropilmetilftalimida en 40 cm^3 de metanol y 1,2 g de borohidruro de potasio. La mezcla de reacción se agita a una temperatura en la región de 20°C durante 20 horas, se enfría luego a una temperatura en la región de 0°C y se añade después agua destilada gota a gota. El precipitado obtenido se separa por filtración y el sólido obtenido se recoge luego en diclorometano y se concentra a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. Se obtienen así 4,1 g de 3-hidroxi-2-ciclopropilmetil-2,3-dihidroisoindol-1-ona en la forma de un polvo blanco (Rf = 0,38, cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (50/50 en volumen)).

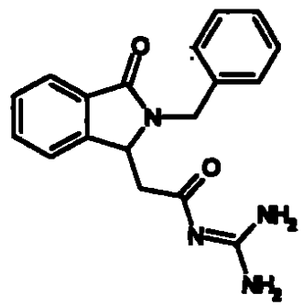
d) N-Ciclopropilmetilftalimida

Se prepara N-ciclopropilmetilftalimida como se describe en el Ejemplo 2, partiendo de 4 g de anhídrido ftálico, 2,3 cm^3 de ciclopropilmetilamina y una cantidad catalítica de ácido para-toluenosulfónico en 40 cm^3 de tolueno. La mezcla de reacción se calienta a una temperatura en la región de 140°C durante 2 horas y se enfría luego a una temperatura en la región de 20°C, después de lo cual se agita durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentra a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. El residuo se recoge en diclorometano y se lava dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se

separa después de decantación de las fases, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra luego a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. Se obtienen así 4,3 g de N–ciclopropilmetilftalimida en la forma de un sólido blanco algodonoso (Rf = 0,46, cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (40/60 en volumen)).

Ejemplo 9:

a) N–[2–(2–Bencil–3–oxo–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il)acetil]guanidina



Se añaden 0,22 g de sodio a 20 cm^3 de etanol absoluto en atmósfera inerte. Después que ha desaparecido totalmente el sodio, se añaden 0,94 g de cloruro de guanidinio. La mezcla de reacción se agita en atmósfera inerte a una temperatura en la región de 20°C durante 1 hora, seguido por adición de una solución de 2 g de (2–bencil–3–oxo–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il)acetato de etilo en 5 cm^3 de etanol absoluto. La mezcla de reacción se agita a una temperatura en la región de 20°C durante 18 horas y se concentra luego a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. El residuo se recoge en una mezcla de 10 cm^3 de agua y 30 cm^3 de dietil–éter y se agita luego a una temperatura en la región de 0°C durante 15 minutos. El precipitado obtenido se separa por filtración, se lava con dos veces 10 cm^3 de agua enfriada con hielo y se seca luego en un desecador a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 20°C. Se obtienen así 1,2 g de N–[(2–bencil–3–oxo–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il)acetil]guanidina en la forma de un polvo blanco que funde a 222–225°C. Espectro infrarrojo (KBr) 3488; 3410; 3344; 1682; 1621; 1521; 1382 y 704 cm^{-1}.

b) (2–Bencil–3–oxo–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il)acetato de etilo

Se prepara (2–bencil–3–oxo–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il)acetato de etilo como se describe en el Ejemplo 2, partiendo de 3,2 g de hidruro de sodio al 60% en 200 cm^3 de 1,2–dimetoxietano, 16,4 cm^3 de fosfonoacetato de trietilo y 9,5 g de 3–hidroxi–2–bencil–2,3–dihidroisoindol–1–ona. La mezcla se calienta a reflujo durante 18

horas y se enfría luego a una temperatura en la región de 20°C. La mezcla de reacción se trata con 100 cm^3 de agua y luego con 100 cm^3 de acetato de etilo. Después de separación de las fases por decantación, la fase acuosa se extrae dos veces con 100 cm^3 de acetato de etilo. Se combinan los extractos orgánicos, se lavan con 50 cm^3 de salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran luego a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. El residuo se purifica por cromatografía bajo presión de argón (60 kPa) en una columna de gel de sílice (tamaño de partícula 15–40 µm), eluyendo con mezclas sucesivas de ciclohexano/acetato de etilo (75/25 y luego 67/33 en volumen). Las fracciones que contienen el producto esperado se combinan y se concentran a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. Se obtienen así 8,7 g de (2–bencil–3–oxo–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il)acetato de etilo en la forma de un aceite viscoso amarillo. (Rf = 0,35, cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (75/25 en volumen)).

c) 3–Hidroxi–2–bencil–2,3–dihidroisoindol–1–ona

Se prepara 3–hidroxi–2–bencil–2,3–dihiroisoindol–1–ona como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 10,2 g de N–benciftalimida en 100 cm^3 de metanol y 2,6 g de borohidruro de potasio. La mezcla de reacción se agita a una temperatura en la región de 20°C durante 20 horas, se enfría luego a una temperatura en la región de 0°C y se añaden luego gota a gota 50 cm^3 de agua destilada. Se evapora luego parcialmente el metanol a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 40°C, seguido por adición de 50 cm^3 más de agua destilada. La fase acuosa se extrae tres veces con 50 cm^3 de acetato de etilo. Se combinan los extractos orgánicos, se lavan con 50 cm^3 de salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran luego a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. El residuo se seca en un desecador a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 20°C. Se obtienen así 9,5 g de 3–hidroxi–2–bencil–2,3–dihidroisoindol–1–ona en la forma de un polvo blanco. (Rf = 0,20, cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (75/25 en volumen)).

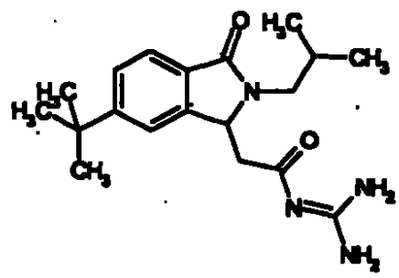
d) N–Benciftalimida

Se prepara N–benciftalimida como se describe en el Ejemplo 2, partiendo de 10 g de anhídrido ftálico, 7,3 cm^3 de bencilamina y una cantidad catalítica de ácido para–toluenosulfónico en 100 cm^3 de tolueno. La mezcla de reacción se calienta a una temperatura en la región de 140°C durante 3 horas y se enfría luego a una

temperatura en la región de 20°C. La mezcla de reacción se recoge en 100 cm^3 de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y la fase acuosa se extrae dos veces con 100 cm^3 de acetato de etilo. Se combinan los extractos orgánicos, se lavan con 50 cm^3 de salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran luego a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. El residuo se seca en un desecador a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 20°C. Se obtienen así 10,3 g de N-benciftalimida en la forma de un polvo blanco. (Rf = 0,44, cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (75/25 en volumen)).

Ejemplo 10:

a) N-[2-(6-terc-Butil-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina



Se prepara N-[2-(6-terc-butil-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina como se describe en el Ejemplo 9, partiendo de 20 cm^3 de etanol absoluto, 0,37 g de sodio, 1,56 g de cloruro de guanidinio y 3,53 g de (6-terc-butil-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo en 10 cm^3 de etanol absoluto. La mezcla de reacción se agita a una temperatura en la región de 20°C durante 16 horas y se concentra luego a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. El residuo se recoge en una mezcla de 15 cm^3 de agua y 45 cm^3 de dietil-éter, y se agita luego a una temperatura en la región de 0°C durante 2 horas. El precipitado obtenido se separa por filtración, se lava con dos veces 10 cm^3 de agua enfriada con hielo y se seca luego en un desecador a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 20°C. Se obtienen así 2,5 g de N-[(6-terc-butil-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina en la forma de un polvo pardo que funde a 214-215°C. Espectro de masas: DCI: m/e 345 ($M+H^+$).

b) (5-terc-Butil-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo y (6-terc-butil-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo

Se preparan (5-terc-butil-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo y (6-terc-butil-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-

il)acetato de etilo como se describe en el Ejemplo 2, partiendo de 2,9 g de hidruro de sodio al 60% en 200 cm³ de 1,2-dimetoxietano, 15,2 cm³ de fosfonoacetato de trietilo y 9,6 g de una mezcla de 5-terc-butil-3-hidroxi-2-isobutil-2,3-dihidroisoindol-1-ona y 6-terc-butil-3-hidroxi-2-isobutil-2,3-dihidroisoindol-1-ona. La mezcla se calienta a reflujo durante 18 horas y se enfría luego a una temperatura en la región de 20°C. Se trata la mezcla de reacción con 110 cm³ de agua y luego 100 cm³ de acetato de etilo. Después de separación de las fases por decantación, la fase acuosa se extrae dos veces con 100 cm³ de acetato de etilo. Se combinan los extractos orgánicos, se lavan con 100 cm³ de salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran luego a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. El residuo se separa por cromatografía HPLC en una columna quiral WHELK-01SS de 10 µm, eluyendo sucesivamente con mezclas heptano/isopropanol (90/10 y luego 50/50 en volumen). Las fracciones que contienen el primer regioisómero se combinan y se concentran a presión reducida (1 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. El residuo se seca a presión reducida (3 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. Se obtienen así 1,81 g de (5-terc-butil-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo en la forma de un aceite viscoso gris (Rf = 0,43, cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (75/25 en volumen)). Las fracciones que comprenden el segundo regioisómero se combinan y se concentran a presión reducida (1 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. El residuo se seca a presión reducida (3 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. Se obtienen así 3,53 g de (6-terc-butil-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo en la forma de un aceite viscoso gris- (Rf = 3,38, cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (75/25 en volumen)).

c) 5-terc-Butil-3-hidroxi-2-isobutil-2,3-dihidroisoindol-1-ona y 6-terc-Butil-3-hidroxi-2-isobutil-2,3-dihidroisoindol-1-ona

Se preparan 5-terc-Butil-3-hidroxi-2-isobutil-2,3-dihidroisoindol-1-ona y 6-terc-Butil-3-hidroxi-2-isobutil-2,3-dihidroisoindol-1-ona como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 10,4 g de 4-terc-butil-N-isobutilftalimida en 60 cm³ de metanol y 2,3 g de borohidruro de potasio. La mezcla de reacción se agita a una temperatura en la región de 20°C durante 19 horas, se enfría luego a una temperatura en la región de 0°C y se añaden gota a gota 50 cm³ de agua destilada. Se evapora luego parcialmente el metanol a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 40°C, seguido por adición de 50 cm³ más de agua destilada. Se extrae dos

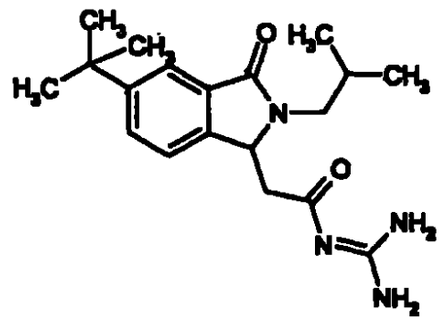
veces la fase acuosa con 100 cm^3 de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinan, se lavan con 50 cm^3 de salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran luego a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. El residuo se seca en un desecador a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 20°C. Se obtienen así 9,9 g de una mezcla de 5–terc–butil–3–hidroxi–2–isobutil–2,3–dihidroisoindol–1–ona y 6–terc–butil–3–hidroxi–2–isobutil–2,3–dihidroisoindol–1–ona en la forma de una espuma amarilla (Rf = 0,26 y 0,30 no asignado, cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (75/25 en volumen)).

d) 4–terc–Butil–N–isobutilftalimida

Se prepara 4–terc–butil–N–isobutilftalimida como se describe en el Ejemplo 2, partiendo de 10 g de anhídrido 4–terc–butilftálico y 4,9 cm^3 de isobutilamina en 100 cm^3 de tolueno. La mezcla de reacción se calienta a una temperatura en la región de 75°C durante 10 minutos, seguido por adición de una cantidad catalítica de ácido para–toluenosulfónico y la mezcla se calienta a una temperatura en la región de 140°C durante 3 horas. Después de enfriar a una temperatura en la región de 60°C, la mezcla de reacción se concentra a sequedad a presión reducida (2 kPa). El residuo se recoge en una mezcla de 50 cm^3 de agua y 30 cm^3 de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y la fase acuosa se extrae dos veces con 200 cm^3 de diclorometano. Los extractos orgánicos se combinan, se lavan con 50 cm^3 de salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran luego a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. El residuo se seca en un desecador a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 20°C. Se obtienen así 10,4 g de 4–terc–butil–N–isobutilftalimida en la forma de un aceite viscoso amarillo. (Rf = 0,75, cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (75/25 en volumen)).

Ejemplo 11:

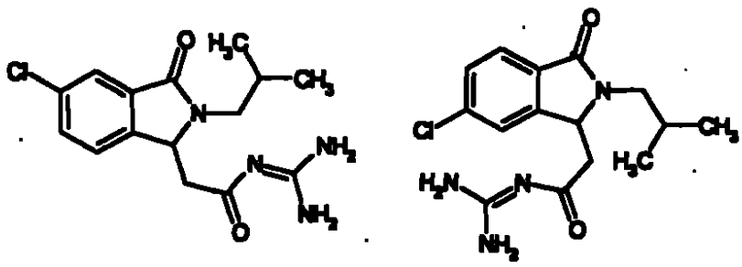
N–[2–(5–terc–Butil–2–isobutil–3–oxo–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il)acetil]guanidina



Se prepara N-[2-(5-terc-butil-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina como se describe en el Ejemplo 9, partiendo de 10 cm^3 de etanol absoluto, 0,19 g de sodio, 0,80 g de cloruro de guanidinio y 1,81 g de (5-terc-butil-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo en 10 cm^3 de etanol absoluto. La mezcla de reacción se agita a una temperatura en la región de 20°C durante 18 horas y se concentra luego a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. El residuo se recoge en una mezcla de 10 cm^3 de agua y 30 cm^3 de dietil-éter y se agita luego a una temperatura en la región de 0°C durante 1 hora. El precipitado obtenido se separa por filtración, se lava con dos veces 10 cm^3 de agua enfriada con hielo y se seca luego en un desecador a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 20°C. Se obtienen así 1,1 g de N-[(5-terc-butil-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina en la forma de un polvo blanco que funde a 262-263°C. El (5-terc-butil-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo se describe en el Ejemplo 10. (Análisis: $C_{19}H_{28}N_4O_2$;% calculado C: 66,25, H: 8,19, N: 16,27, O: 9,29;% encontrado C: 66,13, H: 8,50, N: 16,12).

Ejemplo 12:

a) N-[2-(5-Cloro-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina y N-[(6-cloro-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina



Se preparan N-[(5-cloro-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina y N-[(6-cloro-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina como se describe en el Ejemplo 9, partiendo de 20 cm^3 de etanol absoluto, 0,35 g de sodio, 1,46 g de cloruro de guanidinio y 3,1 g de (5-cloro-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo y (6-cloro-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo en 15 cm^3 de etanol absoluto. La mezcla de reacción se agita a una temperatura en la región de 20°C durante 18 horas y se concentra luego a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. El residuo se recoge en una mezcla de 15 cm^3 de agua y 45 cm^3 de dietil-éter y se agita luego a una temperatura en la región de 0°C durante 4 horas- El precipitado obtenido se separa por filtración, se lava con dos veces 20 cm^3 de agua enfriada con hielo y se seca luego en un desecador a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 20°C. Se obtiene así 1 g de N-[(5-cloro-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina y N-[(6-cloro-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina en la forma de un polvo blanco. (Análisis: C15H19ClN4O2,% calculado C: 55,81, H: 5,93, Cl: 10,98, N: 17,36, O: 9,91;% encontrado: C: 55,67, H: 6,18, Cl: 11,32, N: 17,05). Espectro de masas: DCI: m/e 323 $(M+H)^+$.

b) (5-Cloro-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo y (6-cloro-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo

Se preparan (5-cloro-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo y (6-cloro-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo como se describe en el Ejemplo 2, partiendo de 4 g de hidruro de sodio al 60% en 200 cm^3 de 1,2-dimetoxietano, 20,3 cm^3 de fosfonoacetato de trietilo y 12 g de 5-cloro-3-hidroxi-2-isobutil-2,3-dihidroisoindol-1-ona y 6-cloro-3-hidroxi-2-isobutil-2,3-dihidroisoindol-1-ona. La mezcla se calienta a reflujo durante 18 horas y se enfría luego a una temperatura en la región de 20°C. La mezcla de reacción se trata con 200

cm^3 de agua y luego con 100 cm^3 de acetato de etilo. Después de separación de las fases por decantación, la fase acuosa se extrae dos veces con 200 cm^3 de acetato de etilo. Se combinan los extractos orgánicos, se lavan con 100 cm^3 de salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran luego a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. El residuo se purifica por cromatografía bajo presión de argón (60 kPa) en un cartucho de gel de sílice (tamaño de partícula 32–63 µm), eluyendo con mezclas sucesivas de ciclohexano/acetato de etilo (90/10 y luego 80/20 en volumen). Las fracciones que contienen el producto esperado se combinan y se concentran a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. Se obtienen así 3,1 g de (5–cloro–2–isobutil–3–oxo–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il)acetato de etilo y (6–cloro–2–isobutil–3–oxo–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il)acetato de etilo en la forma de un aceite viscoso amarillo. (Rf = 0,34, cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (75/25 en volumen)).

c) 5–Cloro–3–hidroxi–2–isobutil–2,3–dihidroisoindol–1–ona y 6–cloro–3–hidroxi–2–isobutil–2,3–dihidroisoindol–1–ona

Se preparan 5–cloro–3–hidroxi–2–isobutil–2,3–dihidroisoindol–1–ona y 6–cloro–3–hidroxi–2–isobutil–2,3–dihidroisoindol–1–ona como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 12 g de 4–cloro–N–isobutiftalimida en 100 cm^3 de metanol y 3 g de borohidruro de potasio. La mezcla de reacción se agita a una temperatura en la región de 20°C durante 20 horas y se enfría luego a una temperatura en la región de 0°C y se añaden gota a gota 100 cm^3 de agua destilada. Se evapora luego parcialmente el metanol a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. La fase acuosa se extrae dos veces con 150 cm^3 de acetato de etilo. Se combinan los extractos orgánicos, se lavan con 50 cm^3 de salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran luego a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. El residuo se seca en un desecador a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 20°C. Se obtienen así 12 g de 5–cloro–3–hidroxi–2–isobutil–2,3–dihidroisoindol–1–ona y 6–cloro–3–hidroxi–2–isobutil–2,3–dihidroisoindol–1–ona en la forma de un polvo blanco. (Rf = 0,15, cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (75/25 en volumen)).

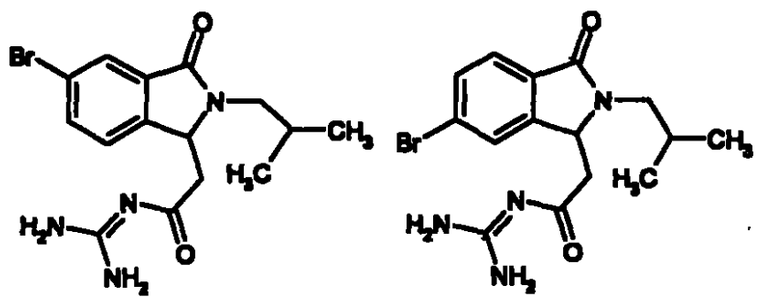
d) 4–Cloro–N–isobutiftalimida

Se prepara 4–cloro–N–isobutiftalimida como se describe en el Ejemplo 2, partiendo de 10 g de anhídrido 4–cloroftálico, 5,4 cm^3 de isobutilamina y una cantidad

catalítica de ácido para–toluenosulfónico en 100 cm^3 de tolueno. La mezcla de reacción se calienta a una temperatura en la región de 140°C durante 16 horas y se enfría luego a una temperatura en la región de 20°C. La mezcla de reacción se recoge en 100 cm^3 de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y la fase acuosa se extrae dos veces con 100 cm^3 de acetato de etilo. Se combinan los extractos orgánicos, se lavan con 50 cm^3 de salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran luego a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. El residuo se seca en un desecador a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 20°C. Se obtienen así 12 g de 4–cloro–N–isobutilftalimida en la forma de un polvo blanco. (Rf = 0,65, cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (75/25 en volumen)).

Ejemplo 13:

a) N–[2–(5–Bromo–2–isobutil–3–oxo–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il)acetil]guanidina y N–[2–(6–bromo–2–isobutil–3–oxo–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il)acetil]guanidina



Se preparan N–[(5–bromo–2–isobutil–3–oxo–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il)acetil]guanidina y N–[(6–bromo–2–isobutil–3–oxo–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il)acetil]guanidina como se describe en el Ejemplo 9, partiendo de 30 cm^3 de etanol absoluto, 0,36 g de sodio, 1,5 g de cloruro de guanidinio y 3,7 g de (5–bromo–2–isobutil–3–oxo–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il)acetato de etilo y (6–bromo–2–isobutil–3–oxo–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il)acetato de etilo en 20 cm^3 de etanol absoluto. La mezcla de reacción se agita a una temperatura en la región de 20°C durante 16 horas y se concentra luego a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. El residuo se recoge en una mezcla de 100 cm^3 de agua y 200 cm^3 de acetato de etilo. La fase orgánica se lava con 100 cm^3 de agua y luego con 150 cm^3 de solución saturada de cloruro de sodio. Esta fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. Se obtiene así un sólido blanco, que se recoge luego nuevamente y se agita en

una mezcla de 15 cm^3 de agua y 50 cm^3 de dietil-éter durante 1,5 horas a una temperatura en la región de 20°C. El sólido blanco así obtenido se separa por filtración, se lava con dos veces 50 cm^3 de dietil-éter y se seca en un desecador a presión reducida (2 Pa) a una temperatura en la región de 35°C. Se obtienen así 0,92 g de N-[(5-bromo-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina y N-[(6-bromo-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina en la forma de un polvo blanco. (Análisis: C15H19BrN4O2, % calculado C: 49,06, H: 5,21, Br: 21,76, N: 15,26, O: 8,71; % encontrado C: 48,97, H: 5,34, Cl: 14,72, N: 21,52). Espectro de masas: EI: m/e 366 (M^+), m/e 279, m/e 86 (pico base).

b) (5-Bromo-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo y (6-bromo-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo

Se preparan (5-bromo-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo y (6-bromo-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo como se describe en el Ejemplo 2, partiendo de 5,0 g de hidruro de sodio al 60% en 250 cm^3 de 1,2-dimetoxietano, 24,8 cm^3 de fosfonoacetato de trietilo y 23,7 g de 5-bromo-3-hidroxi-2-isobutil-2,3-dihidroisoindol-1-ona y 6-bromo-3-hidroxi-2-isobutil-2,3-dihidroisoindol-1-ona. La mezcla de calienta a reflujo durante 4 horas y se enfría luego a una temperatura en la región de 20°C. La mezcla de reacción se trata con 300 cm^3 de agua y la mezcla de extrae luego con 3 veces 250 cm^3 de dietil-éter. Los extractos orgánicos se combinan, se lavan con 300 cm^3 de salmuera saturada, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran luego a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. El residuo se purifica por cromatografía bajo presión de argón (80 kPa), en una columna de gel de sílice (tamaño de partícula 32-63 µm), eluyendo con mezclas sucesivas de ciclohexano/acetato de etilo (95/5 en volumen), ciclohexano/metanol (90/10) y ciclohexano/acetato de etilo (80/20). Las fracciones que contienen el producto esperado se combinan y se concentran a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. Se obtienen así 3,72 g de (5-bromo-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo y (6-bromo-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo en la forma de un aceite incoloro. (Rf = 0,70, cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (50/50 en volumen)).

c) 5-Bromo-3-hidroxi-2-isobutil-2,3-dihidroisoindol-1-ona y 6-bromo-3-hidroxi-2-isobutil-2,3-dihidroisoindol-1-ona

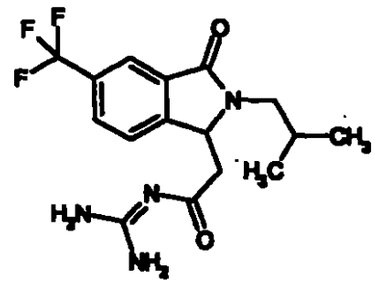
Se preparan 5-bromo-3-hidroxi-2-isobutil-2,3-dihidroisoindol-1-ona y 6-bromo-3-hidroxi-2-isobutil-2,3-dihidroisoindol-1-ona como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 23,6 g de 4-bromo-N-isobutilftalimida en 200 cm^3 de metanol y 4,5 g de borohidruro de potasio. La mezcla de reacción se agita a una temperatura en la región de 20°C durante 16 horas, se enfría luego a una temperatura en la región de 0°C y se añaden luego gota a gota 175 cm^3 de agua destilada. El metanol se evapora luego parcialmente a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. La fase acuosa se extrae tres veces con 200 cm^3 de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran luego a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. Se obtienen así 23,7 g de 5-bromo-3-hidroxi-2-isobutil-2,3-dihidroisoindol-1-ona y 6-bromo-3-hidroxi-2-isobutil-2,3-dihidroisoindol-1-ona en la forma de un polvo blanco (Rf = 0,79, cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (50/50 en volumen)).

d) 4-Bromo-N-isobutilftalimida

Se prepara 4-bromo-N-isobutilftalimida como se describe en el Ejemplo 2, partiendo de 20 g de anhídrido 4-bromoftálico, 9,2 cm^3 de isobutilamina y una cantidad catalítica de ácido para-toluenosulfónico en 200 cm^3 de tolueno. La mezcla de reacción se calienta a una temperatura en la región de 140°C durante 6 horas y se enfría luego a una temperatura en la región de 20°C. Se concentra la mezcla de reacción a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 40°C, y el residuo se recoge luego en 350 cm^3 de acetato de etilo y 300 cm^3 de solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase acuosa se separa después que ha tenido lugar la decantación y se extrae luego dos veces con 350 cm^3 de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con 300 cm^3 de salmuera saturada, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran luego a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. Se obtienen así 23,6 g de 4-bromo-N-isobutilftalimida en la forma de un polvo blanco (Rf = 0,91, cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (50/50 en volumen).

Ejemplo 14:

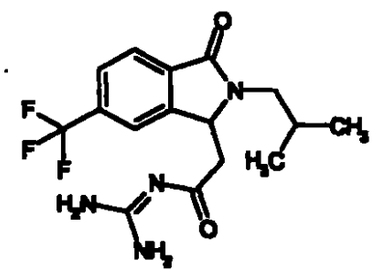
N-[2-(2-Isobutil-3-oxo-5-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)-acetil]-guanidina



Se prepara N-[2-(2-isobutil-3-oxo-5-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)-acetil]-guanidina como se describe en el Ejemplo 9, partiendo de 10 cm^3 de etanol absoluto, 0,19 g de sodio, 0,78 g de cloruro de guanidinio y 1,86 g de (5-trifluorometil-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo en 10 cm^3 de etanol absoluto. La mezcla de reacción se agita a una temperatura en la región de 20°C durante 16 horas y se concentra luego a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. El residuo se recoge luego en una mezcla de 5 cm^3 de agua y 15 cm^3 de dietil-éter y se concentra luego a sequedad nuevamente en las mismas condiciones. El residuo se recoge en 100 cm^3 de acetato de etilo y la fase orgánica se lava con dos veces 60 cm^3 de solución acuosa 1N de hidróxido de sodio y luego con dos veces 60 cm^3 de solución 4N de ácido clorhídrico. Los extractos acuosos ácidos se combinan, se tratan con solución acuosa al 30% de hidróxido de sodio hasta pH 14, y se extraen luego con tres veces 50 cm^3 de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinan, se lavan con 100 cm^3 de solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. El sólido amarillo así obtenido se recoge en 20 cm^3 de dietil-éter, se agita a una temperatura en la región de 20°C durante 1 hora y se separa luego por filtración. El sólido se lava con dos veces 20 cm^3 de dietil-éter y se seca luego en un desecador a presión reducida (2 Pa) a una temperatura en la región de 35°C. Se obtienen así 0,34 g de N-[(5-trifluorometil-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina en la forma de un polvo amarillo que funde a 224°C. (Análisis: $C_{16}H_{19}F_3N_4O_2$; % calculado C: 53,93, H: 5,37, F: 15,99, N: 15,72, O: 8,98; % encontrado: C: 53,95, H: 5,15, F: 15,00, N: 15,59).

Ejemplo 15:

a) N-[2-(2-isobutil-3-oxo-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)-acetil]guanidina



Se prepara N-[2-(2-isobutil-3-oxo-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)-acetil]guanidina como se describe en el Ejemplo 9, partiendo de 10 cm^3 de etanol absoluto, 0,13 g de sodio, 0,52 g de cloruro de guanidinio y 1,25 g de (6-trifluorometil-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo en 10 cm^3 de etanol absoluto. La mezcla de reacción se agita a una temperatura en la región de 20°C durante 16 horas y se concentra luego a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. El residuo se recoge luego en una mezcla de 5 cm^3 de agua y 15 cm^3 de dietil-éter, y se concentra luego a sequedad nuevamente en las mismas condiciones. El residuo se recoge en 100 cm^3 de acetato de etilo y la fase orgánica se lava con dos veces 50 cm^3 de solución acuosa 1N de hidróxido de sodio y luego con 30 cm^3 de solución acuosa 4N de ácido clorhídrico. La fase acuosa ácida se trata con solución acuosa al 30% de hidróxido de sodio hasta pH 14, y se extrae luego con 3 veces 50 cm^3 de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinan y se lavan con solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran luego a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. El sólido blanco así obtenido se recoge en 20 cm^3 de dietil-éter y se agita a una temperatura en la región de 20°C, después de lo cual se filtra. Se seca el sólido en un desecador a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 20°C. Se obtienen así 0,099 g de N-[2-(2-isobutil-3-oxo-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)-acetil]-guanidina en la forma de un sólido amarillo pálido que funde a 154°C. Espectro de masas: EI: m/e 356 (M^+), m/e 269, m/e 200, m/e 86 (pico base).

b) (5-Trifluorometil-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo y (6-trifluorometil-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo

Se preparan (5-trifluorometil-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo y (6-trifluorometil-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo como se describe en el Ejemplo 2, partiendo de 1,32 g de hidruro de sodio al 60% en 120 cm^3 de 1,2-dimetoxietano, 6,57 cm^3 de fosfonoacetato de trietilo

y 12,07 g de 5-trifluorometil-3-hidroxi-2-isobutil-2,3-dihidroisoindol-1-ona y 6-trifluorometil-3-hidroxi-2-isobutil-2,3-dihidroisoindol-1-ona. La mezcla se calienta a reflujo durante 24 horas y se enfría luego a una temperatura en la región de 20°C. La mezcla de reacción se trata luego con 150 cm^3 de agua y se extrae después la mezcla con 3 veces 250 cm^3 de dietil-éter. Los extractos orgánicos se combinan, se lavan con 150 cm^3 de salmuera saturada, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran luego a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. Se inyecta una mezcla de 2,3 g del residuo en una columna de 8 cm de diámetro que contiene 1,2 kg de fase estacionaria quiral Whelk O1,SS. La elución se realiza con una fase móvil compuesta de una mezcla de diclorometano, etanol y heptano en proporciones de 14,5/0,5/85 v/v. Se realizan dos inyecciones adicionales de 2,7 g y 3 g en condiciones idénticas. Las fracciones que comprenden el primer regioisómero se combinan y se concentran a sequedad a presión reducida (1 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. Se obtienen así 1,86 g de (5-trifluorometil-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo en la forma de un sólido blanco (Rf = 0,64, cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (50/50 en volumen)). Las fracciones que comprenden el segundo regioisómero se combinan y se concentran a sequedad a presión reducida (1 kPa) a una temperatura en la región de 40°C para dar 2,79 g de un sólido blanco. Este producto se repurifica por cromatografía bajo presión de argón (80 kPa) sobre un cartucho de gel de sílice (tamaño de partícula 32-63 µm), eluyendo con una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo (90/10 en volumen). Las fracciones que contienen el producto esperado se combinan y se concentran a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. Se obtienen así 1,25 g de (6-trifluorometil-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo en la forma de un aceite viscoso incoloro. (Rf = 0,46, cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (75/25 en volumen)).

c) 5-Trifluorometil-3-hidroxi-2-isobutil-2,3-dihidroisoindol-1-ona y 6-trifluorometil-3-hidroxi-2-isobutil-2,3-dihidroisoindol-1-ona

Se preparan 5-trifluorometil-3-hidroxi-2-isobutil-2,3-dihidroisoindol-1-ona y 6-trifluorometil-3-hidroxi-2-isobutil-2,3-dihidroisoindol-1-ona como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 14,9 g de 4-trifluorometil-N-isobutilftalimida en 300 cm^3 de metanol y 2,96 g de borohidruro de potasio. La mezcla de reacción se agita a una temperatura en la región de 20°C durante 16 horas y se enfría luego a una temperatura en la región de 0°C, después de lo cual se añaden gota a gota 100 cm^3 de

agua destilada. Se evapora luego parcialmente el metanol a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. La fase acuosa se extrae tres veces con 200 cm^3 de acetato de etilo. Se combinan los extractos orgánicos, se lavan con 300 cm^3 de solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran luego a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. Se obtienen así 12,07 g de 5-trifluorometil-3-hidroxi-2-isobutil-2,3-dihidroisoindol-1-ona y 6-trifluorometil-3-hidroxi-2-isobutil-2,3-dihidroisoindol-1-ona en la forma de un polvo blanco. (Rf = 0,64, cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (50/50 en volumen)).

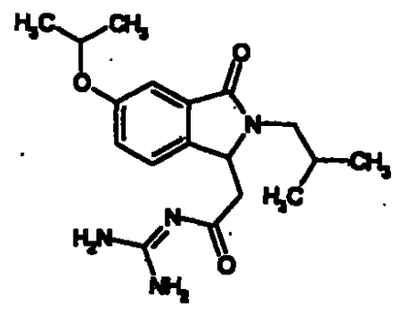
b) 4-Trifluorometil-N-isobutilftalimida

Se prepara 4-trifluorometil-N-isobutilftalimida como se describe en el Ejemplo 2, partiendo de 14,8 g de anhídrido 4-trifluorometilftálico, 7,2 cm^3 de isobutilamina y una cantidad catalítica de ácido para-toluenosulfónico en 160 cm^3 de tolueno. La mezcla de reacción se calienta a una temperatura en la región de 140°C durante 5 horas y se enfría luego a una temperatura en la región de 20°C. La mezcla de reacción se concentra a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 40°C y el residuo se recoge en 250 cm^3 de acetato de etilo y 200 cm^3 de solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase acuosa se separa después que ha tenido lugar la decantación y se extrae luego dos veces con 250 cm^3 de acetato de etilo. Se combinan los extractos orgánicos, se lavan con salmuera saturada, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran luego a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. Se obtienen así 14,9 g de 4-trifluorometil-N-isobutilftalimida en la forma de un polvo amarillo (Rf = 0,59, cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (75/25 en volumen)).

El anhídrido 4-trifluorometilftálico se puede preparar por adaptación o aplicación del método descrito por Cavalieri et al., J. Med. Chem., 13 (1), 148-149, (1970).

Ejemplo 16:

a) N-[2-(2-Isobutil-5-isopropoxi-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)-acetil]-guanidina



Se prepara N-[2-(2-isobutil-5-isopropoxi-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)-acetil]-guanidina como se describe en el Ejemplo 9, partiendo de 20 cm^3 de etanol absoluto, 0,086 g de sodio, 0,36 g de cloruro de guanidinio y 0,42 g de (5-isopropiloxi-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo. La mezcla de reacción se agita a una temperatura en la región de 20°C durante 18 horas y se concentra luego a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. El residuo se recoge luego en 50 cm^3 de acetato de etilo y la fase orgánica se lava dos veces con 30 cm^3 de solución acuosa 1N de hidróxido de sodio y luego dos veces con 50 cm^3 de solución acuosa 1N de ácido clorhídrico. La fase acuosa ácida se trata con solución acuosa al 30% de hidróxido de sodio hasta pH 14, y se extrae luego con 3 veces 30 cm^3 de acetato etilo. Se combinan los extractos orgánicos, se lavan con 50 cm^3 de salmuera saturada, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. El residuo se tritura con dietil-éter y se filtra luego y se seca en un desecador a presión reducida (2 Pa) a una temperatura en la región de 40°C durante 2 horas. Se obtienen así 0,0175 g de N-[2-(2-isobutil-5-isopropoxi-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)-acetil]-guanidina en la forma de un polvo blanco que funde a 208°C. ^1H NMR (300 MHz, d6-$(CD_3)_2SO$, δ en ppm): 0,75 (d, J = 6,5 Hz: 3H); 0,90 (d, J = 6,5 Hz: 3H); 1,30 (mt: 6H); 2,01 (mt: 1H); 2,40 (dd, J = 15 y 6,5 Hz: 1H); 2,65 (dd, J = 15 y 6,5 Hz: 1H); 3,00 (dd, J = 13,5 y 5,5 Hz: 1H); 3,53 (dd, J = 13,5 y 10 Hz: 1H); 4,68 (mt: 1H); 4,96 (t ancho, J = 6,5 Hz: 1H); desde 6,40 a 7,10 (multiplete ancho: 2H); 6,98 (dd, J = 8,5 y 2 Hz: 1H); 7,09 (d, J = 2 Hz: 1H); 7,54 (d, J = 8,5 Hz: 1H); desde 7,60 a 8,20 (multiplete ancho: 2H).

b) (5-Isopropiloxi-2-isotubil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo

Se prepara (5-isopropiloxi-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo como se describe en el Ejemplo 2, partiendo de 0,149 g de hidruro de sodio al 60% en 20 cm^3 de 1,2-dimetoxietano, 1,23 cm^3 de fosfonoacetato de trietilo y 1,08 g de 5-isopropiloxi-3-hidroxi-2-isobutil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona. La

mezcla se calienta a reflujo durante 5 horas y se enfría luego a una temperatura en la región de 20°C. La mezcla de reacción se trata con 100 cm^3 de agua y la mezcla se extrae luego con 3 veces 100 cm^3 de dietil-éter. Se combinan los extractos orgánicos, se lavan con 100 cm^3 de salmuera saturada, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran luego a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. El residuo se purifica por cromatografía bajo presión de argón (80 kPa) sobre un cartucho de gel de sílice (tamaño de partícula 32-63 µm), eluyendo con una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo (90/10 en volumen y luego con una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo (80/20 en volumen). Las fracciones que contienen el producto esperado se combinan y se concentran a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. Se obtienen así 0,42 g de (5-isopropiloxi-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo en la forma de un aceite incoloro. (Rf = 0,57, cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (50/50 en volumen)).

c) 5-Isopropiloxi-3-hidroxi-2-isobutil-2,3-dihidroisoindol-1-ona

Se prepara 5-isopropiloxi-3-hidroxi-2-isobutil-2,3-dihidroisoindol-1-ona como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 1,16 g de N-isobutil-4-isopropiloxiftalimida en 20 cm^3 de metanol y 0,24 g de borohidruro de potasio. La mezcla de reacción se agita a una temperatura en la región de 20°C durante 17 horas y se enfría luego a una temperatura en la región de 0°C, después de lo cual se añaden gota a gota 30 cm^3 de agua destilada. Se evapora luego parcialmente el metanol a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 40°C, y se añaden 50 cm^3 de agua. La fase acuosa se extrae tres veces con 70 cm^3 de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinan, se lavan con 100 cm^3 de solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran luego a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. Se obtienen así 1,08 g de 5-isopropiloxi-3-hidroxi-2-isobutil-2,3-dihidroisoindol-1-ona en la forma de un aceite viscoso incoloro. (Rf = 0,50, cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (50/50 en volumen)).

d) N-Isobutil-4-isopropiloxiftalimida

Una mezcla de 1 g de 4-hidroxi-N-isobutiliftalimida, 0,85 cm^3 de 2-bromopropano y 1,38 g de carbonato de potasio en 5 cm^3 de dimetilformamida se agita a una temperatura en la región de 60°C durante 17 horas. Se enfría luego la mezcla de reacción a una temperatura en la región de 20°C y se concentra después a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. El residuo se

recoge en 70 cm^3 de agua y se extrae luego tres veces con 75 cm^3 de acetato de etilo. Se combinan las fases orgánicas, se lavan con solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran luego a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. Se obtienen así 1,16 g de N-isobutil-4-isopropiloxiftalimida en la forma de un sólido blanco. (Rf = 0,50, cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (75/25 en volumen)).

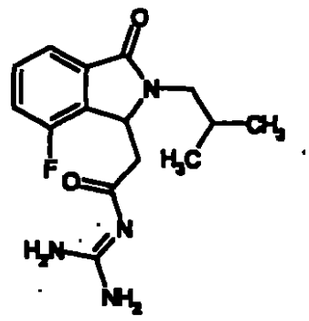
e) 4-Hidroxi-N-isobutilftalimida

Se prepara 4-hidroxi-N-isobutilftalimida como se describe en el Ejemplo 2, partiendo de 7,26 g de anhídrido 4-acetoxiftálico, 7,35 cm^3 de isobutilamina y una cantidad catalítica de ácido para-toluenosulfónico en 75 cm^3 de tolueno. La mezcla de reacción se calienta a una temperatura en la región de 140°C durante 4 horas y se enfría luego a una temperatura en la región de 40°C, después de lo cual se concentra a sequedad a presión reducida (2 kPa). El residuo se recoge en 175 cm^3 de acetato de etilo y 150 cm^3 de solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase acuosa se separa después que ha tenido lugar la decantación y se extrae luego dos veces con 150 cm^3 de acetato de etilo. Se combinan los extractos orgánicos, se lavan con 200 cm^3 de salmuera saturada, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran luego a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. El residuo se recoge y se agita en 100 cm^3 de ciclohexano a una temperatura en la región de 20°C durante 1,5 horas y se filtra luego. El sólido se seca en un desecador a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 20°C. Se obtienen así 4,0 g de 4-hidroxi-N-isobutilftalimida en la forma de un sólido blanco. (Rf = 0,25, cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (75/25 en volumen)).

El anhídrido 4-acetoxiftálico se puede preparar por adaptación o aplicación del método descrito por J. Sah, J. Med. Chem., 42 (16), 3014-3017, (1999) y N.J. Hinde, J. Chem. Soc., Perkin Trans 2, 5, 1249-125, (1998).

Ejemplo 17:

a) N-[2-(7-Fluoro-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina



Se prepara N-[2-(7-fluoro-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 1,29 g de terc-butóxido de potasio, 1,32 g de cloruro de guanidinio y 0,67 g de (7-fluoro-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo. La mezcla de reacción se agita a una temperatura en la región de 20°C durante 20 horas, y se filtra luego. El filtrado se recoge en 40 cm^3 de agua y 60 cm^3 de acetato de etilo. Después de separación de las fases por decantación, se separa la fase orgánica y la fase acuosa se extrae con dos veces 60 cm^3 de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a sequedad a presión reducida (0,6 kPa) a una temperatura en la región de 55°C. El residuo de evaporación se recoge en dietil-éter y se concentra a sequedad de nuevo en las mismas condiciones, después de lo cual se recoge en agua y se concentra nuevamente a sequedad en las mismas condiciones. El residuo se purifica por cromatografía bajo presión de argón (50 kPa), en una columna de gel de sílice (tamaño de partícula 15-40 µm), eluyendo con una mezcla de diclorometano/metanol (90/10 en volumen). Las fracciones que contienen el producto esperado se combinan y se concentran a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 20°C. El residuo se recoge en diisopropil-éter, se tritura, se filtra y se seca luego. Se obtienen así 0,15 g de N-[(7-fluoro-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina en la forma de un sólido amarillo pálido que funde a 205°C. ^1H NMR (300 MHz, d6-$(CD_3)_2SO$, δ en ppm): 0,74 (d, J = 6,5 Hz: 3H); 0,89 (d, J = 6,5 Hz: 3H); 2,06 (mt: 1H); 2,38 (dd, J = 15 y 7,5 Hz: 1H); 2,90 (dd, J = 15 y 4,5 Hz: 1H); 3,04 (dd, J = 13,5 y 4,5 Hz: 1H); 3,56 (dd, J = 13,5 y 10 Hz: 1H); 5,23 (dd, J = 7,5 y 4,5 Hz: 1H); desde 6,20 a 7,00 (multiplete ancho: 2H); desde 7,35 a 7,60 (mt: 3H); desde 7,50 a 8,20 (multiplete ancho: 2H).

b) (7-Fluoro-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo

Se prepara (7-fluoro-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo como se describe en el Ejemplo 2, partiendo de 0,2 g de hidruro de sodio al 60% en 15 cm^3 de 1,2-dimetoxietano, 1,1 cm^3 de fosfonoacetato de trietilo y 0,8 g de 4-fluoro-3-hidroxi-2-isobutil-2,3-dihidroisoindol-1-ona. El producto bruto se purifica por cromatografía bajo presión de argón (50 kPa) en una columna de gel de sílice (tamaño de partícula 40-63 µm), eluyendo con una mezcla de ciclohexanona/acetato de etilo (80/20 en volumen). Las fracciones que contienen el producto esperado se combinan y se concentran a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 20°C. Se obtienen así 0,44 g de (7-fluoro-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo en la forma de un aceite amarillo. (Rf = 0,59, cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (50/50 en volumen)).

c) 4-Fluoro-3-hidroxi-2-isobutil-2,3-dihidroisoindol-1-ona

Se prepara 4-fluoro-3-hidroxi-2-isobutil-2,3-dihidroisoindol-1-ona como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 3,9 g de 3-fluoro-N-isobutilftalimida en 20 cm^3 de metanol y 0,95 g de borohidruro de potasio. La mezcla de reacción se agita a una temperatura en la región de 20°C durante 19 horas y se enfría luego a una temperatura en la región de 0°C, después de lo cual se añade gota a gota agua destilada. El precipitado obtenido se separa por filtración, se lava con agua fría y se seca luego en un desecador a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 20°C. Se obtienen así 3,5 g de 4-fluoro-3-hidroxi-2-isobutil-2,3-dihidroisoindol-1-ona en la forma de un polvo blanco pegajoso. (Rf = 0,36, cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (60/40 en volumen)).

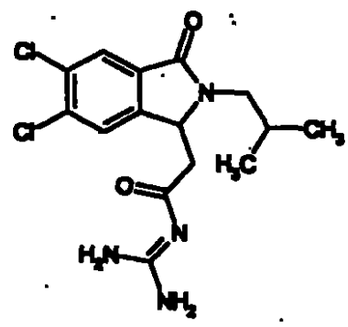
d) 3-Fluoro-N-isobutilftalimida

Se prepara 3-fluoro-N-isobutilftalimida como se describe en el Ejemplo 2, partiendo de 3,4 g de anhídrido 3-fluoroftálico, 2,0 cm^3 de isobutilamina y una cantidad catalítica de ácido para-toluenosulfónico en 20 cm^3 de tolueno. La mezcla de reacción se calienta a una temperatura en la región de 140°C durante 3 horas. Después de enfriar a una temperatura en la región de 20°C, la mezcla de reacción se concentra a sequedad a presión reducida (2 kPa). El residuo se recoge en diclorometano y se lava con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se separa después que ha tenido lugar la decantación, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra luego a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. El residuo se seca en un desecador a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 20°C. Se obtienen así 4,0 g de 3-fluoro-N-

Isobutilftalimida en la forma de un polvo blanquecino. (Rf = 0,73, cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice, eluyente: diclorometano).

Ejemplo 18:

a) N-[2-(5,6-Dicloro-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina



Se añaden 0,04 g de sodio a 4,0 cm^3 de etanol absoluto en atmósfera inerte. Después que ha desaparecido totalmente el sodio, se añaden 0,16 g de cloruro de guanidinio. La mezcla de reacción se agita en atmósfera inerte a una temperatura en la región de 20°C durante 45 minutos y se filtra luego. El filtrado se concentra a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. El residuo se diluye en 10 cm^3 de tetrahidrofurano, seguido por adición de una solución de cloruro de (5,6-dicloro-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetilo preparada más adelante en 5 cm^3 de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita a una temperatura en la región de 20°C durante 16 horas y se concentra luego a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. El residuo se recoge en 50 cm^3 de acetato de etilo y se lava luego dos veces con 50 cm^3 de solución 1N de ácido clorhídrico. Los extractos acuosos se combinan y el pH se ajusta a 14 por adición de solución al 30% de hidróxido de sodio y la mezcla se extrae tres veces con 50 cm^3 de acetato de etilo. Se combinan los extractos orgánicos, se lavan con 100 cm^3 de salmuera saturada, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran luego a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. El residuo se recoge en acetato de etilo y se concentra luego nuevamente a sequedad en las mismas condiciones. El residuo se recoge en 20 cm^3 de dietil-éter, se tritura y se filtra luego. El sólido se seca en un desecador a presión reducida (2 Pa) a una temperatura en la región de 35°C. Se obtienen así 0,04 g de N-[5,6-dicloro-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina en la

forma de un polvo blanquecino que funde a 154°C. Espectro de masas: DCI: m/e 357 ($M+H^+$).

b) Cloruro de 5,6-dicloro-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetilo

Se añaden gota a gota 0,72 g de cloruro de oxalilo a una solución de 0,36 g de ácido (5,6-dicloro-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acético en 10 cm^3 de diclorometano en atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agita en atmósfera inerte a una temperatura en la región de 20°C durante 3 horas y se concentra luego a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. Se obtiene así el cloruro de 5,6-dicloro-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetilo bruto en la forma de un aceite viscoso verde, que se utiliza directamente como se ha indicado anteriormente.

c) Ácido 5,6-dicloro-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acético

Se añaden 0,09 g de sodio a 5 cm^3 de etanol absoluto en atmósfera inerte. Después que ha desaparecido totalmente el sodio, se añaden 0,04 g de cloruro de guanidinio. La mezcla de reacción se agita en atmósfera inerte a una temperatura en la región de 20°C durante 1,5 horas, seguido por adición de una solución de 0,93 g de (5,6-dicloro-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo en 10 cm^3 de etanol absoluto. La mezcla de reacción se agita a una temperatura en la región de 20°C durante 18 horas y se concentra luego a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. El residuo se recoge en una mezcla de 5 cm^3 de agua y 15 cm^3 de dietil-éter y se agita luego a una temperatura en la región de 20°C durante 1 hora. La mezcla se concentra a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. El residuo se recoge en una mezcla de diclorometano y acetato de etilo y se filtra luego. El filtrado se purifica por cromatografía bajo presión de argón (80 kPa), sobre un cartucho de gel de sílice (tamaño de partícula 32-63 µm), eluyendo con una mezcla de diclorometano/metanol (95/5 en volumen). Las fracciones que contienen el producto esperado se combinan y se concentran a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. El residuo se recoge en dietil-éter, se tritura y se filtra luego. El sólido se seca en un desecador a presión reducida (2 Pa) a una temperatura en la región de 35°C y se redisuelve luego en 70 cm^3 de acetato de etilo y se trata con 50 cm^3 de solución acuosa 1N de hidróxido de sodio. Después de separación de las fases por decantación, la fase orgánica se lava con 50 cm^3 de solución acuosa 1N de hidróxido de sodio. Los extractos acuosos se combinan y se tratan luego con solución acuosa 5N de ácido clorhídrico hasta pH 1. Después de extracción con tres veces 50 cm^3 de

acetato de etilo, se combinan los extractos orgánicos, se lavan con 100 cm³ de salmuera saturada, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran luego a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. Se obtienen así 0,36 g de ácido (5,6-dicloro-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acético en la forma de un sólido amarillo. (Rf = 0,33, cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice, eluyente: diclorometano/metanol (90/10 en volumen)).

d) (5,6-Dicloro-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo

Se prepara (5,6-dicloro-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo como se describe en el Ejemplo 2, partiendo de 0,75 g de hidruro de sodio al 60% en 45 cm³ de 1,2-dimetoxietano, 3,71 cm³ de fosfonoacetato de trietilo y 3,42 g de 5,6-dicloro-3-hidroxi-2-isobutil-2,3-dihidroisoindol-1-ona. La mezcla se calienta a reflujo durante 5,5 horas y se enfría luego a una temperatura en la región de 20°C. La mezcla de reacción se trata con 75 cm³ de agua y luego 100 cm³ de dietil-éter. Después de separación de las fases por decantación, la fase acuosa se extrae dos veces con 100 cm³ de dietil-éter. Se combinan los extractos orgánicos, se lavan con 100 cm³ de salmuera saturada, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran luego a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. El residuo se purifica por cromatografía bajo presión de argón (80 kPa) sobre un cartucho de gel de sílice (tamaño de partícula 32-63 µm), eluyendo con mezclas sucesivas de ciclohexano/acetato de etilo (90/10 y luego 80/20 en volumen). Las fracciones que contienen el producto esperado se combinan y se concentran a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. Se obtienen así 0,93 g de (5,6-dicloro-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo en la forma de un sólido blanco (Rf = 0,74, cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (50/50 en volumen)).

e) 5,6-Dicloro-3-hidroxi-2-isobutil-2,3-dihidroisoindol-1-ona

Se prepara 5,6-dicloro-3-hidroxi-2-isobutil-2,3-dihidroisoindol-1-ona como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 3,78 g de 4,5-dicloro-N-isobutilftalimida en 75 cm³ de metanol y 0,75 g de borohidruro de potasio. La mezcla de reacción se agita a una temperatura en la región de 20°C durante 16 horas y se enfría luego a una temperatura en la región de 0°C, añadiéndose luego agua destilada gota a gota. El metanol se evapora luego parcialmente a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 40°C, seguido por adición de 100 cm³ de acetato de etilo. Después de separación de las fases por decantación, la fase acuosa se extrae dos veces con 75

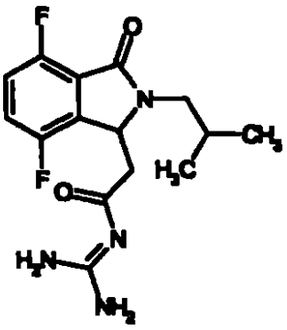
cm^3 de acetato de etilo. Se combinan los extractos orgánicos, se lavan con 150 cm^3 de salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran luego a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. Se obtienen así 3,42 g de 5,6-dicloro-3-hidroxi-2-isobutil-2,3-dihidroisoindol-1-ona en la forma de un sólido blanquecino. (Rf = 0,69, cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (50/50 en volumen)).

f) 4,5-Dicloro-N-isobutilftalimida

Se puede preparar 4,5-dicloro-N-isobutilftalimida como se describe en el Ejemplo 2, partiendo de 10 g de anhídrido 4,5-dicloroftálico y 4,6 cm^3 de isobutilamina en 100 cm^3 de tolueno. La mezcla de reacción se calienta a una temperatura en la región de 140°C durante 10 minutos, seguido por adición de una cantidad catalítica de ácido para-toluenosulfónico y la mezcla se calienta a una temperatura en la región de 140°C durante 4 horas. Después de enfriar a una temperatura en la región de 40°C, la mezcla de reacción se concentra a sequedad a presión reducida (2 kPa). El residuo se recoge en 250 cm^3 de solución acuosa saturada se bicarbonato de sodio y la mezcla se extrae tres veces con 200 cm^3 de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinan, se lavan con 200 cm^3 de salmuera saturada, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran luego a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. El residuo se seca en un desecador a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 20°C. Se obtienen así 2,8 g de 4,5-dicloro-N-isobutilftalimida en la forma de un sólido de color beige (Rf = 0,80, cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (50/50 en volumen)).

Ejemplo 19:

a) N-[2-(4,7-Difluoro-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina



Se prepara N-[2-(4,7-difluoro-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 2,68 g de terc-butóxido de potasio, 2,74 g de cloruro de guanidinio y 1,49 g de (4,7-difluoro-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo. La mezcla de reacción se agita a una temperatura en la región de 20°C durante 20 horas y se filtra luego. El filtrado se recoge en 80 cm^3 de agua y 120 cm^3 de acetato de etilo. Después de separación de las fases por decantación, la fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae dos veces con 120 cm^3 de acetato de etilo. Se combinan los extractos orgánicos, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad a presión reducida (0,6 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. El residuo se evaporación se purifica por cromatografía bajo presión de argón (50 kPa) en una columna de gel de sílice (tamaño de partícula 15-40 µm), eluyendo con mezclas sucesivas de diclorometano/metanol (95/5 y luego 90/10 en volumen). Las fracciones que contienen el producto esperado se combinan y se concentran a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 35°C. El residuo se recoge en dietil-éter, se tritura, se filtra y se seca luego en un desecador a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 20°C. Se obtienen así 0,16 g de N-[(4,7-difluoro-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina en la forma de un sólido de color amarillo pálido que funde a 212°C. Espectro de masas: DCI: m/e 325 $(M+H)^+$, m/e 263 (pico base).

b) (4,7-Difluoro-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo

Se prepara (4,7-difluoro-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo como se describe en el Ejemplo 2, partiendo de 0,6 g de hidruro de sodio al 60% en 35 cm^3 de 1,2-dimetoxietano, 3,1 cm^3 de fosfonoacetato de trietilo y 2,5 g de 4,7-difluoro-3-hidroxi-2-isobutil-2,3-dihidroisoindol-1-ona. El producto bruto se purifica por cromatografía bajo presión de argón (60 kPa) en una columna de

gel de sílice (tamaño de partícula 40–63 µm), eluyendo con mezclas sucesivas de ciclohexano/acetato de etilo (80/20 y luego 70/30 en volumen). Las fracciones que contienen el producto esperado se combinan y se concentran a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 20°C. Se obtienen así 1,49 g de (4,7–difluoro–2–isobutil–3–oxo–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il)acetato de etilo impuro en la forma de un aceite amarillo oscuro, que se utiliza directamente en el paso siguiente. (Rf = 0,27, cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (70/30 en volumen)).

c) 4,7–Difluoro–3–hidroxi–2–isobutil–2,3–dihidroisoindol–1–ona

Se prepara 4,7–difluoro–3–hidroxi–2–isobutil–2,3–dihidroisoindol–1–ona como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 6,41 g de 3,6–difluoro–N–isobutilftalimida en 70 cm^3 de metanol y 1,44 g de borohidruro de potasio. La mezcla de reacción se agita a una temperatura en la región de 20°C durante 3 horas y se enfría luego a una temperatura en la región de 0°C, después de lo cual se añaden gota a gota 45 cm^3 de agua destilada. Se evapora luego parcialmente el metanol a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 30°C, seguido por adición de 80 cm^3 de diclorometano. Después de separación de las fases por decantación, la fase acuosa se extrae dos veces con 80 cm^3 de diclorometano. Se combinan los extractos orgánicos, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran luego a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 30°C. El residuo se seca en un desecador a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 20°C. Se obtienen así 5,68 g de 4,7–difluoro–3–hidroxi–2–isobutil–2,3–dihidroisoindol–1–ona en la forma de un sólido amarillo que funde a 129,5°C. (Rf = 0,48, cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (50/50 en volumen)).

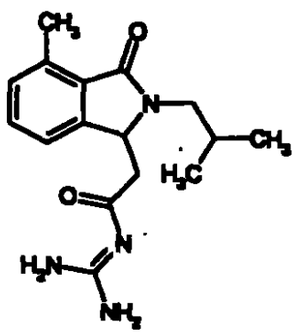
d) 3,6–Difluoro–N–isobutilftalimida

Se prepara 3,6–difluoro–N–isobutilftalimida como se describe en el Ejemplo 2, partiendo de 5,0 g de anhídrido 3,6–difluoroftálico, 2,7 cm^3 de isobutilamina y una cantidad catalítica de ácido para–toluenosulfónico en 50 cm^3 de tolueno. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar a una temperatura en la región de 20°C, la mezcla de reacción se filtra y se concentra luego a sequedad a presión reducida (2 kPa). El residuo se recoge en 50 cm^3 de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se lava tres veces con 80 cm^3 de diclorometano. Los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran luego a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la

región de 40°C. Se obtienen así 6,41 g de 3,6-difluoro-N-isobutiftalimida en la forma de un sólido amarillo pálido. (Rf = 0,74, cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (50/50 en volumen)).

Ejemplo 20:

a) N-[2-(2-isobutil-4-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)-acetil]-guanidina



Se prepara N-[2-(2-isobutil-4-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)-acetil]-guanidina como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 0,68 g de terc-butóxido de potasio, 0,58 g de cloruro de guanidinio y 0,36 g de (4-metil-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo. La mezcla de reacción se agita a una temperatura en la región de 20°C durante 20 horas, seguido por adición de 20 cm^3 de agua. La fase acuosa se extrae con tres veces 100 cm^3 de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinan y se concentran luego a sequedad a presión reducida (0,5 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. El residuo se recoge en diclorometano y se concentra luego nuevamente en las mismas condiciones. El residuo se recoge en agua, se tritura y se filtra, después de lo cual de recoge en diclorometano, se tritura y se filtra. El sólido se seca luego en un desecador. Se obtienen así 0,21 g de N-[2-(2-isobutil-4-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)-acetil]-guanidina en la forma de un polvo blanco que funde a 270-272°C (descomposición). ^1H NMR (300 MHz, d6-$(CD_3)_2SO$, δ en ppm): 0,76 (d, J = 7 Hz: 3H); 0,91 (d, J = 7 Hz: 3H); 2,03 (mt: 1H); 2,42 (dd, J = 15,5 y 6,5 Hz: 1H); 2,60 (d, J = 15,5 y 6,5 Hz: 1H); 2,62 (s: 3H); 3,00 (dd, J = 14 y 5,5 Hz: 1H); 3,56 (dd, J = 14 y 10 Hz: 1H); 4,98 (t, J = 6,5 Hz: 1H); desde 6,40 a 7,10 (multiplete ancho: 2H); 7,21 (d ancho, J = 7,5 Hz: 1H); 7,36 (d ancho, J = 7,5 Hz: 1H); 7,42 (t, J = 7,5 Hz: 1H); desde 7,50 a 8,30 (multiplete ancho: 2H).

b) (4-Metil-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo

Se prepara (4–metil–2–isobutil–3–oxo–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il)acetato de etilo como se describe en el Ejemplo 2, partiendo de 0,23 g de hidruro de sodio al 60% en 15 cm^3 de 1,2–dimetoxietano, 1,1 cm^3 de fosfonoacetato de trietilo y 0,63 g de 7–metil–3–hidroxi–2–isobutil–2,3–dihidroisoindol–1–ona. El producto bruto se purifica por cromatografía bajo presión de argón (50 kPa) en una columna de gel de sílice (tamaño de partícula 15–40 µm), eluyendo con una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo (70: 30 en volumen). Las fracciones que contienen el producto esperado se combinan y se concentran a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. Se obtienen así 0,36 g de (4–metil–2–isobutil–3–oxo–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il)acetato de etilo en la forma de un aceite incoloro.

c) 4–Metil–3–hidroxi–2–isobutil–2,3–dihidroisoindol–1–ona y 7–metil–3–hidroxi–2–isobutil–2,3–dihidroisoindol–1–ona

Se preparan 4–metil–3–hidroxi–2–isobutil–2,3–dihidroisoindol–1–ona y 7–metil–3–hidroxi–2–isobutil–2,3–dihidroisoindol–1–ona como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 5,4 g de N–isobutil–3–metilftalimida en 20 cm^3 de metanol y 1,4 g de borohidruro de potasio. La mezcla de reacción se agita a una temperatura en la región de 20°C durante 65 horas y se enfría luego a una temperatura en la región de 0°C después de lo cual se añaden gota a gota 10 cm^3 de agua destilada. La mezcla se concentra a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 40°C y el residuo se recoge sucesivamente en dietil–éter y luego en diclorometano. El precipitado obtenido se separa por filtración y el filtrado se concentra luego a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. El residuo se purifica por cromatografía bajo presión de argón (50 kPa) en una columna de gel de sílice (tamaño de partícula 15–40 µm), eluyendo con una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo (70/30 en volumen). Las fracciones que contienen cada producto esperado se combinan y se concentran a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. Las fracciones que contienen una mezcla de los dos productos esperados se combinan y se concentran a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. El residuo se purifica nuevamente por cromatografía bajo presión de argón (50 kPa) en una columna de gel de sílice (tamaño de partícula 15–40 µm), eluyendo con una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo (80/20 en volumen). Las fracciones que contienen cada producto esperado se combinan y se concentran a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. Se obtienen así 0,74 g de 7–metil–3–hidroxi–2–isobutil–2,3–dihidroisoindol–1–ona en la forma de un polvo blanco (Rf =

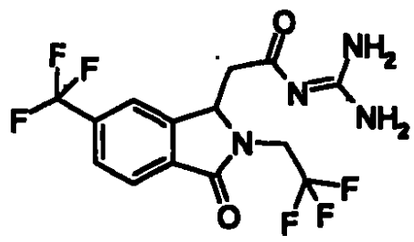
0,54, cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (50/50 en volumen)) y 0,89 g de 4-metil-3-hidroxi-2-isobutil-2,3-dihidroisoindol-1-ona en la forma de un sólido algodonoso blanco (Rf = 0,40, cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (50/50 en volumen)).

d) N-Isobutil-3-metilftalimida

Se prepara N-isobutil-3-metilftalimida como se describe en el Ejemplo 2, partiendo de 5,0 g de anhídrido 3-metilftálico, 3,0 cm^3 de isobutilamina y una cantidad catalítica de ácido para-toluenosulfónico en 50 cm^3 de tolueno. La mezcla de reacción se calienta a una temperatura en la región de 140°C durante 2,5 horas y se agita luego a una temperatura en la región de 20°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentra a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. El residuo se recoge en diclorometano y se lava dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se separa después que ha tenido lugar la decantación, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra luego a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. Se obtienen así 6,0 g de N-isobutil-3-metilftalimida en la forma de un aceite de color caramelo, Rf = 0,76 (cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice, eluyente: diclorometano).

Ejemplo 21:

a) N-{2-[3-Oxo-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina



Se suspendieron 1,24 g de hidrocloruro de guanidinio y 1,21 g de KOtBu utilizando 30 ml de DMF (anhidra) y se agitaron durante 30 minutos a la temperatura ambiente. Se añadió luego una solución de 0,8 g de ácido [3-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]acético, éster etílico, en 5 ml de DMF (anhidra), y la mezcla se agitó durante 17 h a la temperatura ambiente. Se vertió luego la mezcla en 100 ml de agua y se ajustó el pH a pH = 8 utilizando solución

acuosa de HCl. La capa acuosa se extrajo tres veces utilizando 100 ml DEA cada vez. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía sobre gel de sílice utilizando EA/MeOH 3:1 proporcionó 0,56 g de un sólido amorfo (R_f (EA/MeOH 3:1) = 0,45, MS (ES+): 383 $(M+1)^+$).

b) Ácido [3-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acético, éster etílico

Se suspendieron 0,84 g de NaH utilizando 60 ml de DME (anhidro) y se añadieron 4,5 ml de éster etílico del ácido (dietoxi-fosforil)-acético a una temperatura comprendida entre 10°C y 25°C. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos, seguido por adición de una solución de 4,2 g de 3-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-5-trifluorometil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona en 20 ml de DME (anhidro). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora, y se enfrió luego a la temperatura ambiente. Se añadieron después 100 ml DEA y la mezcla se lavó dos veces utilizando 200 ml de una solución acuosa semisaturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y el disolvente se eliminó a vacío. Se llevó a cabo una cromatografía sobre Merck Lichrospher RP18, 10 µm, 50*250 mm. Las condiciones fueron las siguientes:

Caudal: 150 ml/minuto

Eluyente A: agua + TFA al 2%

Eluyente B: acetonitrilo

Minuto 00: 90% A, 10% B

Minuto 04: 90% A, 10% B

Minuto 24: 25% A, 75% B

Minuto 25: 5% A, 95% B

Minuto 30: 5% A, 95% B

Minuto 31: 90% A, 10% B

Minuto 35: 90% A, 10% B

Se obtuvo un rendimiento de 3,3 g de una mezcla de regioisómeros éster etílico del ácido [3-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acético y éster etílico del ácido [3-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-5-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acético. La cromatografía sobre gel de sílice utilizando DIP proporcionó 0,8 g de éster etílico del ácido [3-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acético como un aceite incoloro (R_f (DIP) = 0,37, MS (ES+) = 370 $(M+1)^+$) y 0,63 g de éster etílico del ácido [3-oxo-2-(2,2,2-

trifluoro-etil)-5-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acético como un aceite incoloro (R_f (DIP) = 0,30, MS (ES+): 370 $(M+1)^+$).

c) 3-Hidroxi-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-5-trifluorometil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

Se disolvieron 5,5 g de 2-(2,2,2-trifluoro-etil)-5-trifluorometil-isoindol-1,3-diona utilizando 150 ml de MeOH (anhidro) y se añadieron 1,0 g de KBH_4 a la temperatura ambiente. La mezcla se dejó a la temperatura ambiente durante 16 h, se enfrió a 0°C y se vertió en 100 ml de agua a 0°C. Se separó el metanol a vacío. La capa acuosa se extrajo 3 veces utilizando 100 ml de CH_2Cl_2 cada vez. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y el disolvente se eliminó a vacío para dar 4,2 g de un aceite viscoso (R_f (DIP) = 0,37, MS (DCI): 300 $(M+1)^+$).

d) 2-(2,2,2-Trifluoro-etil)-5-trifluorometil-isoindol-1,3-diona

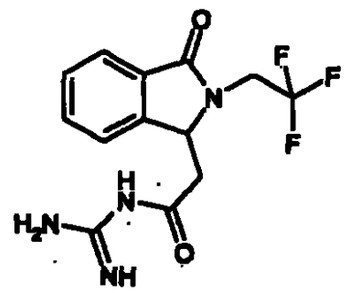
Se disolvieron 5,0 g de 5-trifluorometil-isobenzofuran-1,3-diona utilizando 50 ml de tolueno (anhidro) y se añadieron 4,6 g de 2,2,2-trifluoro-etilamina. La mezcla se dejó a la temperatura ambiente durante 16 h. Se añadieron luego 50 mg de ácido tolueno-4-sulfónico y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 h. Se añadieron 200 ml DEA y la mezcla se lavó dos veces utilizando 50 ml de una solución acuosa al 10% de Na_2CO_3. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y el disolvente se eliminó a vacío para dar 5,5 g de un aceite viscoso (R_f (DIP) = 0,57; MS (EI): 298 $(M+1)^+$).

e) 5-Trifluorometil-isobenzofuran-1,3-diona

Se disolvieron 25,0 g de ácido 4-trifluorometil-ftálico en 50 ml de HOAc y se añadieron 15,1 ml de anhídrido acético. La mezcla se calentó a reflujo durante 6 h. Se eliminó luego el disolvente a vacío. El residuo se trató 3 veces con 50 ml de tolueno cada vez seguido por la eliminación del disolvente a vacío. Rendimiento, 23,1 g de un aceite incoloro (R_f (CH_2Cl_2) = 0,60).

Ejemplo 22:

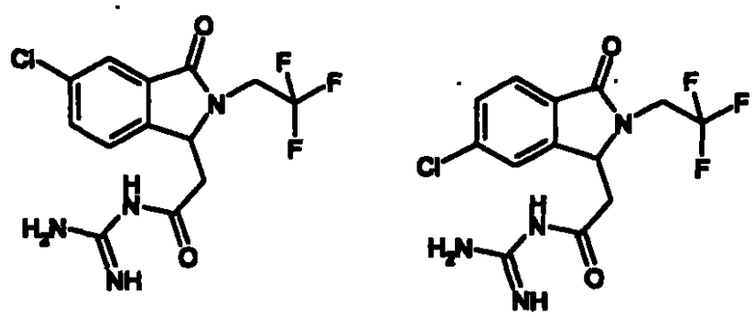
N-[2-(3-Oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina



Se prepara N-[2-(3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina como se describe en el Ejemplo 21. Se obtiene así un polvo blanco amorfo, Rf = 0,10 (cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice, eluyente: acetato de etilo/metanol (5:1 en volumen)). Espectro de masas: ES$^+$: m/e 315.

Ejemplo 23:

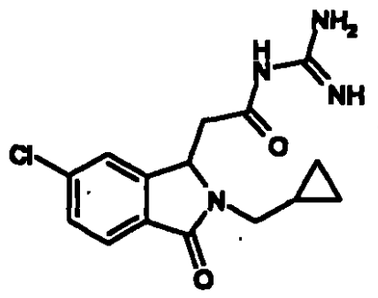
N-[2-(5-Cloro-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina y N-[2-(6-cloro-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina

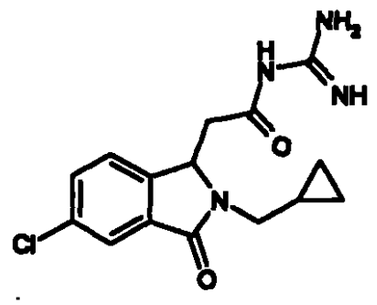


Se preparan N-[(5-cloro-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina y N-[(6-cloro-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina en la forma de una mezcla de 2 regioisómeros como se describe en el Ejemplo 21. Se obtiene así un polvo blanco amorfo, Rf = 0,20 (cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice, eluyente: acetato de etilo/metanol (5:1 en volumen)). Espectro de masas: ES$^+$: m/e 349.

Ejemplo 24:

N-[2-(6-Cloro-2-ciclopropilmetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)-acetil]-guanidina y N-[2-(5-cloro-2-ciclopropilmetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)-acetil]-guanidina

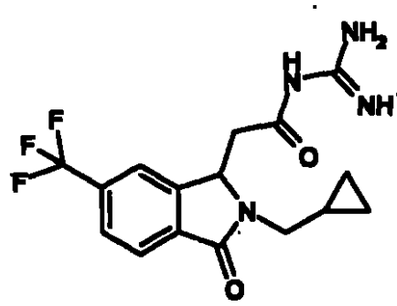


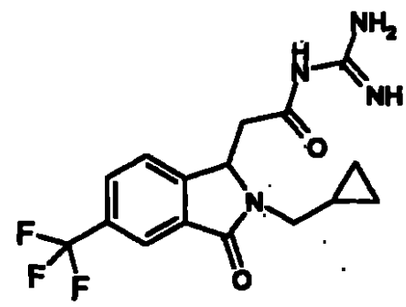


Se preparan N-[(5-cloro-2-ciclopropilmetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)-acetil]-guanidina y N-[(6-cloro-2-ciclopropilmetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)-acetil]-guanidina en la forma de una mezcla de dos regioisómeros como se describe en el Ejemplo 8, R_f = 0,09 (cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice, eluyente: acetato de etilo/metanol (5:1 en volumen)). Espectro de masas: ES^+: m/e 321.

Ejemplo 25:

N-[2-(2-Ciclopropilmetil-3-oxo-5-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetilguanidina y N-[2-(2-Ciclopropilmetil-3-oxo-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetilguanidina

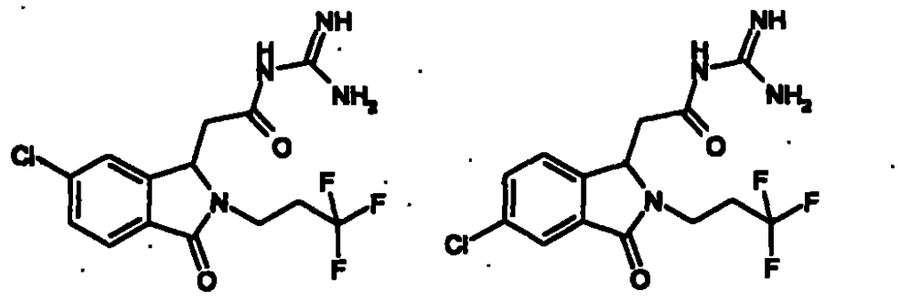




Se preparan N-[2-(2-ciclopropilmetil-3-oxo-5-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetilguanidina y N-[2-(2-ciclopropilmetil-3-oxo-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetilguanidina en la forma de una mezcla de dos regioisómeros como se describe en el Ejemplo 8, R_f = 0,11 (cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice, eluyente: acetato de etilo/metanol (5:1 en volumen)). Espectro de masas: ES^+: m/e 355.

Ejemplo 26:

a) N-[2-(5-Cloro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoropropil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)acetil]guanidina y N-[2-(6-Cloro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoropropil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)acetil]guanidina



Se preparan N-[2-(5-cloro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoropropil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)acetil]guanidina y N-[2-(6-cloro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoropropil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)acetil]guanidina en la forma de una mezcla de dos regioisómeros como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 4-cloro-N-(3,3,3,-trifluoropropil)ftalimida, Rf = 0,12 (cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice, eluyente: acetato de etilo/metanol (5:1 en volumen)). Espectro de masas: ES$^+$: m/e 363.

b) 4-Cloro-N-(3,3,3-trifluoropropil)ftalimida

Una mezcla de 5,0 g de ácido 4-cloro-N-(3,3,3-trifluoropropil)ftalámico y 30 mg de ácido para-toluenosulfónico en 100 cm^3 de tolueno se calienta a reflujo con agitación durante 7 horas. La mezcla de reacción se concentra luego a sequedad a presión reducida. Se obtienen así 4,2 g de 4-cloro-N-(3,3,3-trifluoropropil)ftalimida, Rf = 0,5 (cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice, eluyente: diisopropil-éter. Espectro de masas: DCI: m/e 278.

c) Ácido 4-cloro-N-(3,3,3-trifluoropropil)ftalámico

Se añaden gota a gota 3,6 g de 1,1,1-trifluoro-3-yodopropano a una mezcla de 7,5 g de 4-cloroftalimida y 4,6 g de carbonato de potasio en 40 cm^3 de dimetilformamida a una temperatura en la región de 110°C con agitación. Después de agitar durante 11 horas a una temperatura en la región de 120°C, la mezcla de reacción se enfría a una temperatura en la región de 20°C y se vierte luego en 200 cm^3 de agua. La mezcla se acidifica con solución acuosa diluida de ácido clorhídrico a un pH de aproximadamente 3, y se extrae luego 3 veces con 100 cm^3 de acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra luego a sequedad.

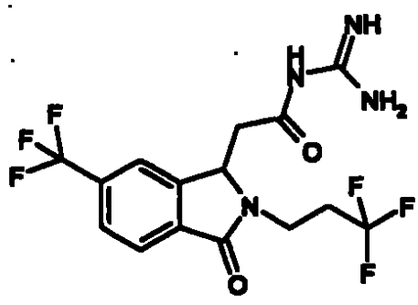
Se obtienen así 5,0 g de ácido 4-cloro-N-(3,3,3-trifluoropropil)ftalámico, Rf = 0,12 (cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice, eluyente: acetato de etilo).

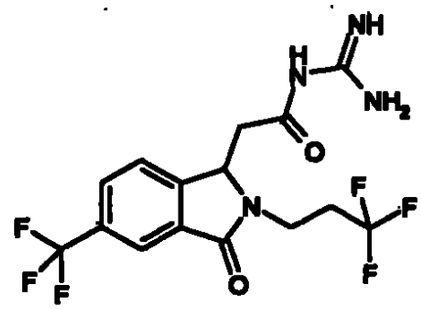
d) 4-Cloroftalimida

Una solución de 10,0 g de anhídrido 4-cloroftálico en 24,6 g de formamida se calienta a una temperatura en la región de 120°C con agitación durante 3 horas y se enfría luego a una temperatura en la región de 20°C, después de la cual se vierte en 100 cm^3 de agua. Después de agitar durante 30 minutos, se filtra la mezcla y el precipitado se seca luego a vacío a una temperatura en la región de 60°C. Se obtienen así 10,4 g de 4-cloroftalimida en la forma de un sólido que funde a 171°C. Rf = 0,07 (cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice, eluyente: diclorometano).

Ejemplo 27:

a) N-[2-(3-Oxo-5-trifluorometil-2-(3,3,3-trifluoropropil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)-acetil]guanidina y N-[2-(3-oxo-6-trifluorometil-2-(3,3,3-trifluoropropil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)-acetil]guanidina





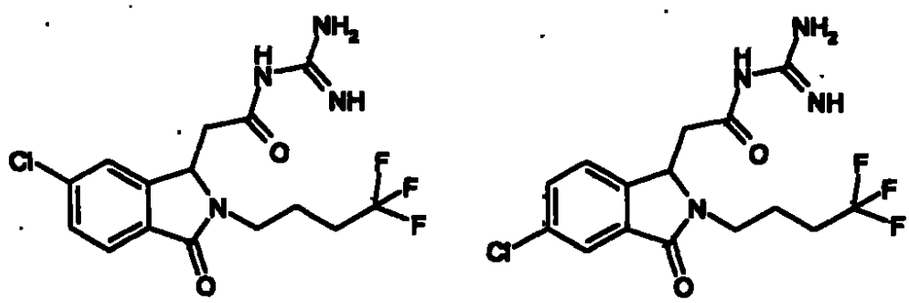
Se preparan N-[2-(3-oxo-5-trifluorometil-2-(3,3,3-trifluoropropil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)-acetil]guanidina y N-[2-(3-oxo-6-trifluorometil-2-(3,3,3-trifluoropropil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)-acetil]guanidina en la forma de una mezcla de dos regioisómeros como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 4-trifluorometil-N-(3,3,3,-trifluoropropil)ftalimida, Rf = 0,12 (cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice, eluyente: acetato de etilo/metanol (5:1 en volumen)). Espectro de masas: ES^+: m/e 397.

b) Se prepara 4-trifluorometil-N-(3,3,3-trifluoropropil)ftalimida de una manera similar a la 4-cloro-N-(3,3,3-trifluoropropil)ftalimida descrita en el Ejemplo 26, partiendo de anhídrido 4-trifluorometilftálico, Rf = 0,12 (cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice, eluyente: acetato de etilo).

El anhídrido 4-trifluorometilftálico se puede preparar por adaptación o aplicación del método descrito por Cavalieri et al., J. Med. Chem., 13 (1), 148-149, (1970).

Ejemplo 28:

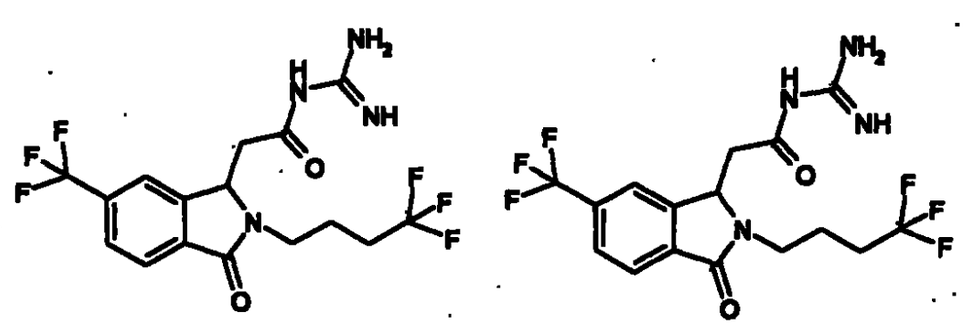
N-[2-(5-Cloro-3-oxo-2-(4,4,4-trifluorobutil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina y N-[2-(6-cloro-3-oxo-2-(4,4,4-trifluorobutil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina



Se preparan N-[2-(5-cloro-3-oxo-2-(4,4,4-trifluorobutil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina y N-[2-(6-cloro-3-oxo-2-(4,4,4-trifluorobutil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina en la forma de una mezcla de dos regioisómeros como se describe en el Ejemplo 8, Rf = 0,11 (cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice, eluyente: acetato de etilo/metanol (5:1 en volumen)). Espectro de masas: ES^+: m/e 377.

Ejemplo 29:

N-[2-(3-Oxo-2-(4,4,4-trifluorobutil)-5-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina y N-[2-(3-oxo-2-(4,4,4-trifluorobutil)-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina

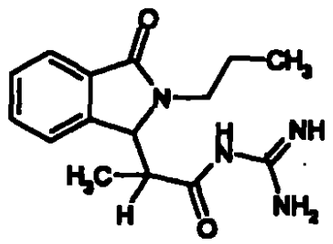


Se preparan N-[2-(3-oxo-2-(4,4,4-trifluorobutil)-5-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina y N-[2-(3-oxo-2-(4,4,4-trifluorobutil)-6-

trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina en la forma de una mezcla de dos regioisómeros como se describe en el Ejemplo 27,, partiendo de 4-trifluorometil-N-(4,4,4-trifluorobutil)ftalimida, Rf = 0,12 (cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice, eluyente: acetato de etilo/metanol (5:1 en volumen)). Espectro de masas: ES^+: m/e 411.

Ejemplo 30:

a) N-[2-(3-Oxo-2-propil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)propionil]guanidina



Se disuelven 3,75 g (39,2 mmol) de cloruro de guanidinio en 20 cm^3 de dimetilformamida y se añaden 3,96 g (35,3 mmol) de terc-butóxido de potasio. La mezcla se agita durante 45 minutos a una temperatura en la región de 20°C, seguido por adición gota a gota de una solución de 1,08 g (3,92 mmol) de 2-metil-3-(2-propilcarbamoilfenil)acrilato de etilo en 15 cm^3 de dimetilformamida. Después de agitar a una temperatura en la región de 20°C durante aproximadamente 16 horas, el disolvente se separa por evaporación y el residuo se disuelve en solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico. Después de extraer sola una vez con diclorometano, la fase acuosa se basifica con hidróxido de potasio a pH 12 y el precipitado así obtenido se separa por filtración*. Este precipitado se recoge en solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico, se separa por filtración y se liofiliza a continuación; se obtienen así aproximadamente 400 mg de uno de los dos diastereoisómeros producidos (diastereoisómero A) en la forma de hidrocloruro enriquecido en una relación de aproximadamente 6:1 (MS (ES): M+H: 289,1).

* El primer filtrado obtenido se somete a una extracción doble con diclorometano. Los extractos orgánicos reunidos se secan sobre sulfato de sodio y se concentran a continuación. El residuo se recoge en solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico, se filtra y se liofiliza seguidamente. Se aíslan así 77 mg del segundo diastereoisómero (diastereoisómero B) en la forma del hidrocloruro enriquecido en una relación de 10:1 (MS (ES): M+H: 289,1).

El diastereoisómero A se resuelve en dos enantiómeros por cromatografía HPLC en una columna quiral (Chiralpak AD 250x4,6) eluyendo con una mezcla acetonitrilo/isopropanol/n-heptano (50/34 en volumen) que contiene 0,3% de dietilamina; caudal: 1 ml/min. Se obtienen así el enantiómero A1: 3,106 min, y el enantiómero A2: 3,522 min.

Ambos enantiómeros se convierten en los trifluoroacetatos correspondientes por disolución de las bases libres en ácido trifluoroacético acuoso diluido, seguido por un procedimiento de liofilización; enantiómero A1 en la forma del trifluoroacetato (α_D^{20} = –73° en metanol al 0,1%), enantiómero A2 en la forma de trifluoroacetato (α_D^{20} = +56° en metanol al 0,1%).

b) 2-Metil-3-(2-propilcarbamoilfenil)acrilato de etilo

Una solución de 0,69 cm^3 (5,0 mmol) de trietilamina y 1,64 g (5,0 mmol) de tetrafluoborato de O-[(ciano(etoxicarbonil)metileno)amino]-1,1,3,3-tetrametiluronio ("TOTU") en 6 cm^3 de dimetilformamida se añade a 0°C a una solución de 1,17 g (5,0 mmol) de ácido 2-(2-etoxicarbonilpropen-1-il)benzoico en 10 cm^3 de dimetilformamida. Después de agitar durante 30 minutos a 10°C y luego durante 30 minutos a una temperatura en la región de 20°C, se introduce esta solución gota a gota en una segunda solución constituida por 296 mg (5,0 mmol) de n-propilamina y 0,69 cm^3 (5,0 mmol) de trietilamina en 10 cm^3 de dimetilformamida, y la mezcla se agita durante 6 horas más a una temperatura en la región de 20°C. Después de dejar la solución en reposo durante una noche, se elimina el disolvente a vacío y se disuelve el residuo en acetato de etilo. Después de lavar dos veces con solución de bicarbonato de sodio y luego una sola vez con una solución de cloruro de sodio, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentra luego. Se obtienen así 1,10 g de 2-metil-3-(2-propilcarbamoilfenil)acrilato de metilo en la forma de un aceite amarillento, que se puede hacer reaccionar en el paso siguiente sin purificación ulterior.

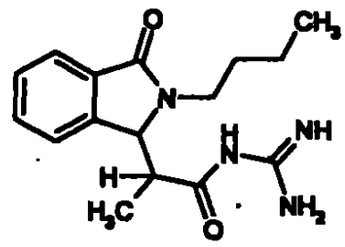
c) Ácido 2-(2-etoxicarbonilpropen-1-il)benzoico

Una mezcla de 1,0 g (33,3 mmol) de ácido 2-formilbenzoico y 14,5 g (40,0 mmol) de 2-(trifenilfosfanilideno)propionato de etilo en 100 cm^3 de dimetilformamida se agita a una temperatura en la región de 20°C durante 1 hora. Después de eliminación del disolvente, el residuo se disuelve en diclorometano y se extrae luego dos veces con solución de bicarbonato de sodio. Se combinan las fases acuosas, se lavan con diclorometano y se acidifican luego con solución acuosa 6 N de ácido clorhídrico a un pH comprendido entre 1 y 2. Después de extraer dos veces con diclorometano, las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran

luego. Se obtiene así ácido 2-(2-etoxicarbonilpropen-1-il)benzoico en la forma de un aceite amarillo, que se utiliza directamente en el paso siguiente sin purificación ulterior.

Ejemplo 31:

a) N-[2-(2-Butil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)propionil]guanidina



Se prepara N-[2-(2-butil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)propionil]guanidina como se describe en el Ejemplo 30, partiendo de 3,63 g (38,0 mmol) de cloruro de guanidinio en 20 cm^3 de dimetilformamida y 3,84 g (34,2 mmol) de terc-butóxido de potasio. La mezcla se agita durante 45 minutos a una temperatura en la región de 20°C, seguido por adición gota a gota de una solución de 1,10 g (3,80 mmol) de 3-(2-butilcarbamoilfenil)-2-metilacrilato de etilo en 15 cm^3 de dimetilformamida, y la mezcla se agita durante 3 horas a una temperatura en la región de 20°C. Después de dejar en reposo la solución durante una noche, se elimina el disolvente y el residuo se disuelve en solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico. Después de extraer una sola vez con diclorometano, se concentra la fase orgánica y el residuo se recoge luego en solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico, se filtra y se liofiliza después. Se obtienen así 1,07 g de N-[2-(2-butil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)propionil]guanidina en la forma de una mezcla de los diastereoisómeros. El pH de la fase acuosa se ajusta a un valor de 12 con hidróxido de potasio y el precipitado así obtenido se separa por filtración*. El sólido así obtenido se recoge en solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico y, después de filtración y un procedimiento de liofilización, se obtienen aproximadamente 106 mg de uno de los dos diastereoisómeros producidos (diastereoisómero A) en la forma del hidrocloruro enriquecido en una relación de 5:1 (MS (ES): M+H: 303,1).

* El primer filtrado obtenido se somete a una extracción doble con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de sodio y se concentran después. El residuo se recoge en solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico, se filtra y se liofiliza luego; se aíslan así 38 mg del segundo diastereoisómero (diastereoisómero

B) en la forma de hidrocloruro enriquecido en una relación mayor que 10:1 (MS (ES): M+H: 303,1).

El diastereoisómero A se resuelve en dos enantiómeros por cromatografía HPLC en una columna quiral (Chiralpak AD 250x4,6), eluyendo con una mezcla acetonitrilo/isopropanol/n-heptano (50/3/4 en volumen) que contiene 0,3% de dietilamina; caudal: 1 ml/min. Se obtienen así el enantiómero A1: 3,195 min, y el enantiómero A2: 3,714 min.

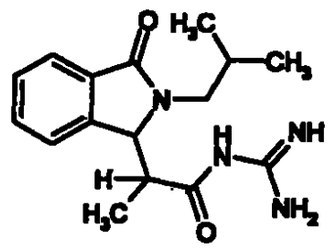
Ambos enantiómeros se convierten en los trifluoroacetatos correspondientes por disolución de las bases libres en ácido trifluoroacético acuoso diluido, seguido por un procedimiento de liofilización; el enantiómero A1 en la forma del trifluoroacetato (α_D^{20} = –32° en metanol al 0,2%), y el enantiómero A2 en la forma del trifluoroacetato (A_D^{20} = +42° en metanol al 0,2%).

b) 3-(2-Butilcarbamoilfenil)-2-metilacrilato de etilo

Se prepara 3-(2-butilcarbamoilfenil)-2-metilacrilato de etilo como se describe en el Ejemplo 30, partiendo de 1,17 g (5,0 mmol) de ácido 2-(2-etoxicarbonilpropen-1-il)benzoico en 10 cm^3 de dimetilformamida, una solución de 0,69 cm^3 (5,0 mmol) de trietilamina, 1,64 g (5,0 mmol) de tetrafluoroborato de O-[(ciano(etoxicarbonil)metileno)amino]-1,1,3,3-tetrametiluronio ("TOTU") en 6 cm^3 de dimetilformamida y una segunda solución constituida por 366 mg (5,0 mmol) de n-butilamina y 0,69 cm^3 (5,0 mmol) de trietilamina en 10 cm^3 de dimetilformamida. Se obtienen así 1,13 g de 3-(2-butilcarbamoilfenil)-2-metilacrilato de etilo en la forma de un aceite amarillento, que puede hacerse reaccionar en el paso siguiente sin purificación ulterior.

Ejemplo 32:

a) N-[2-(2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)propionil]guanidina



Se prepara N-[2-(2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)propionil]guanidina como se describe en el Ejemplo 30, partiendo de 3,73 g (39,0 mmol) de cloruro de guanidinio en 20 cm^3 de dimetilformamida y 3,94 g (35,1 mmol) de

terc-butóxido de potasio. La mezcla se agita durante 45 minutos a una temperatura en la región de 20°C, seguido por adición gota a gota de una solución de 1,13 g (3,90 mmol) de 3-(2-isobutilcarbamoilfenil)-2-metilacrilato de etilo en 15 cm^3 de dimetilformamida, y la mezcla se agita durante 3 horas a una temperatura en la región de 20°C. Después de dejar la solución en reposo durante una noche, se elimina el disolvente y el residuo se disuelve en solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico. Después de extraer una sola vez con diclorometano, la fase orgánica se concentra y el residuo se recoge luego en la solución 2 N de ácido clorhídrico, se filtra y se liofiliza después. Se obtienen así 862 mg de N-[2-(isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)propionil]guanidina en la forma de una mezcla de los diastereoisómeros. El pH de la fase acuosa se ajusta a un valor de 12 con hidróxido de potasio y el precipitado así obtenido se separa por filtración*. El sólido así obtenido se recoge en solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico y, después de filtración y un procedimiento de liofilización, se obtienen aproximadamente 255 mg de uno de los dos diastereoisómeros producidos (diastereoisómero A) en la forma del hidrocloruro enriquecido en una relación de 9:1 (MS (ES): M+H: 303,1).

* El primer filtrado obtenido se somete a una extracción doble con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de sodio y se concentran después. El residuo se recoge en solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico, se filtra y se liofiliza luego; se aíslan así 78 mg del segundo diastereoisómero (diastereoisómero B) en la forma del hidrocloruro enriquecido en una relación mayor que 10:1 (MS (ES): M+H: 303,1).

El diastereoisómero A se resuelve en dos enantiómeros por cromatografía HPLC en una columna quiral (Chiralpak AD 250x4,6), eluyendo con una mezcla acetonitrilo/isopropanol/n-heptano (50/3/4 en volumen) que contiene 0,3% de dietilamina; caudal: 1 ml/min. Se obtienen así el enantiómero A1: 3,895 min, y el enantiómero A2: 4,437 min.

Ambos enantiómeros se convierten en los trifluoroacetatos correspondientes por disolución de las bases libres en ácido trifluoroacético acuoso diluido, seguido por un procedimiento de liofilización; el enantiómero A1 en la forma del trifluoroacetato (α_D^{20} = -43° en metanol al 0,2%), y el enantiómero A2 en la forma del trifluoroacetato (A_D^{20} = +57° en metanol al 0,2%).

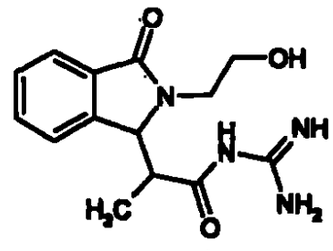
b) 3-(2-isobutilcarbamoilfenil)-2-metilacrilato de etilo

Se prepara 3-(2-isobutilcarbamoilfenil)-2-metilacrilato de etilo como se describe en el Ejemplo 30, partiendo de 1,17 g (5,0 mmol) de ácido 2-(2-

etoxicarbonilpropen-1-il)benzoico en 10 cm^3 de dimetilformamida, una solución de 0,69 cm^3 (5,0 mmol) de trietilamina, 1,64 g (5,0 mmol) de tetrafluoroborato de O-[(ciano(etoxicarbonil)metileno)amino]-1,1,3,3-tetrametiluronio ("TOTU") en 8 cm^3 de dimetilformamida y una segunda solución constituida por 366 mg (5,0 mmol) de isobutilamina y 0,69 cm^3 (5,0 mmol) de trietilamina en 10 cm^3 de dimetilformamida. Se obtienen así 1,15 g de 3-(2-isobutilcarbamoilfenil)-2-metilacrilato de etilo en la forma de un aceite amarillento, que puede hacerse reaccionar en el paso siguiente sin purificación ulterior.

Ejemplo 33:

a) N-[2-(2-Hidroxietil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)propionil]guanidina



Se prepara N-[2-(2-hidroxietil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)propionil]guanidina como se describe en el Ejemplo 30, partiendo de 3,75 g (39,2 mmol) de cloruro de guanidinio en 20 cm^3 de dimetilformamida y 3,96 g (35,3 mmol) de terc-butóxido de potasio. La mezcla se agita durante 45 minutos a una temperatura en la región de 20°C, seguido por adición gota a gota de una solución de 1,09 g (3,92 mmol) de 3-[2-(2-hidroxietilcarbamoil)fenil]-2-metilacrilato de etilo en 15 cm^3 de dimetilformamida, y la mezcla se agita durante 3 horas a una temperatura en la región de 20°C. Después de dejar la solución en reposo durante una noche, se elimina el disolvente y el residuo se disuelve en solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico. Después de extracción una sola vez con diclorometano, el pH de la fase acuosa se ajusta a un valor de 12 con hidróxido de potasio y el precipitado así obtenido se separa por filtración*. El sólido así obtenido se recoge en solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico y, después de filtración y un procedimiento de liofilización, se obtienen así aproximadamente 207 mg de uno de los dos diastereoisómeros producidos (diastereoisómero A) en la forma del hidrocloruro enriquecido en una relación de 10:1 (MS (ES): M+H: 291,1).

* El primer filtrado obtenido se somete a una extracción doble con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de sodio y se concentran

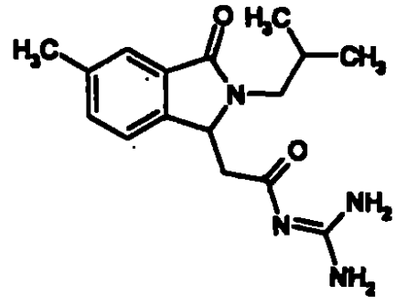
después. El residuo se recoge en solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico, se filtra y se liofiliza luego; se aíslan así 50 mg de una mezcla de los dos diastereoisómeros (diastereoisómeros A y B) en la forma del hidrocloruro, en una proporción 1:1 (MS (ES): M+H: 291,1).

b) 3-[2-(2-hidroxietilcarbamoilfenil)-2-metilacrilato de etilo

Se prepara 3-[2-(2-hidroxietilcarbamoilfenil)-2-metilacrilato de etilo como se describe en el Ejemplo 30, partiendo de 1,17 g (5,0 mmol) de ácido 2-(2-etoxicarbonilpropen-1-il)benzoico en 10 cm^3 de dimetilformamida, una solución de 0,69 cm^3 (5,0 mmol) de trietilamina y 1,64 g (5,0 mmol) de tetrafluoroborato de O-[(ciano(etoxicarbonil)metileno)amino]-1,1,3,3-tetrametiluronio ("TOTU") en 6 cm^3 de dimetilformamida, y una segunda solución constituida por 306 mg (5,0 mmol) de etanolamina y 0,69 cm^3 (5,0 mmol) de trietilamina en 10 cm^3 de dimetilformamida. Se obtienen así 1,14 g de 3-[2-(2-hidroxietilcarbamoilfenil)-2-metacrilato de etilo en la forma de un aceite amarillento, que puede hacerse reaccionar en el paso siguiente sin purificación ulterior.

Ejemplo 34:

a) N-[2-(2-isobutil-5-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina



Se prepara N-[2-(2-isobutil-5-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 1,75 g de *terc*-butóxido de potasio, 1,78 g de cloruro de guanidinio y 0,9 g de (2-isobutil-5-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo. La mezcla de reacción se agita a una temperatura en la región de 20°C durante 40 horas y se vierte luego en 150 cm^3 de agua, después de lo cual se extrae con 3 veces 150 cm^3 de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinan, se lavan con 3 veces 50 cm^3 de agua, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran luego a sequedad a presión reducida (2,7 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. El residuo se recoge en dietil-éter y se filtra luego, dando 0,66 g de N-[(2-isobutil-5-metil-3-oxo-2,3-dihidro-

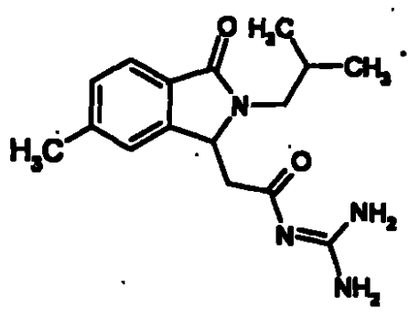
1H-Isoindol-1-il)acetil]guanidina en la forma de un sólido blanco que funde a 276°C. (Análisis $C_{16}H_{22}N_4O_2$;% calculado C: 63,56, H: 7,33, N: 18,53, O: 10,58;% encontrado C: 63,57, H: 7,48, N: 18,50).

b) (2-Isobutil-5-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo

Se prepara (2-isobutil-5-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo como se describe en el Ejemplo 2, partiendo de 0,19 g de hidruro de sodio al 75% en 25 cm^3 de 1,2-dimetoxietano, 1,2 cm^3 de fosfonoacetato de trietilo y 0,85 g de 3-hidroxi-2-isobutil-6-metil-2,3-dihidroisoindol-1-ona. El producto bruto se purifica por cromatografía en una columna de gel de sílice (tamaño de partícula 15-45 µm) eluyendo con una mezcla de diclorometano/metanol (91/1 en volumen). Las fracciones que contienen el producto esperado se combinan y se concentran a sequedad a presión reducida (2,7 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. Se obtiene 1 g de (2-isobutil-5-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo en la forma de un aceite incoloro, que se utiliza directamente en el paso siguiente.

Ejemplo 35:

a) N-[(2-Isobutil-6-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina



Se prepara N-[(2-isobutil-6-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 2,52 g de terc-butóxido de potasio, 2,58 g de cloruro de guanidinio y 1,3 g de (2-isobutil-6-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo. La mezcla de reacción se agita a una temperatura en la región de 20°C durante 40 horas y se vierte luego en 150 cm^3 de agua, después de lo cual se extrae con 3 veces 150 cm^3 de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinan, se lavan con dos veces 50 cm^3 de agua, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran luego a sequedad a presión reducida (2,7 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. El residuo se recoge en dietil-éter y se filtra luego, dando 0,61 g de N-[(2-isobutil-6-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina en la forma de un sólido blanco que funde por

encima de 260°C. (Rf = 0,28, cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice, eluyente: diclorometano/metanol (90/10 en volumen)). (Análisis $C_{16}H_{22}N_4O_2$;% calculado C: 63,56, H: 7,33, N: 18,53, O: 10,58;% encontrado C: 63,40, H: 7,33, N: 18,37).

b) (2-Isobutil-6-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo

Se prepara (2-isobutil-6-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo como se describe en el Ejemplo 2, partiendo de 0,24 g de hidruro de sodio al 75% en 30 cm^3 de 1,2-dimetoxietano, 1,5 cm^3 de fosfonoacetato de trietilo y 1,1 g de 3-hidroxi-2-isobutil-5-metil-2,3-dihidroisoindol-1-ona. El producto bruto se purifica por cromatografía en una columna de gel de sílice (tamaño de partícula 15-45 µm) eluyendo con una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo (50/50 en volumen). Las fracciones que contienen el producto esperado se combinan y se concentran a sequedad a presión reducida (2,7 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. Se obtienen 1,4 g de (2-isobutil-6-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo en la forma de un aceite incoloro, que se utiliza directamente en el paso siguiente.

c) 3-Hidroxi-2-isobutil-5-metil-2,3-dihidroisoindol-1-ona y 3-hidroxi-2-isobutil-6-metil-2,3-dihidroisoindol-1-ona

Se preparan 3-hidroxi-2-isobutil-5-metil-2,3-dihidroisoindol-1-ona y 3-hidroxi-2-isobutil-6-metil-2,3-dihidroisoindol-1-ona como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 6,7 g de N-isobutil-4-metilftalimida en 65 cm^3 de metanol y 1,7 g borohidruro de potasio. La mezcla de reacción se agita a una temperatura en la región de 20°C durante 16 horas, se añaden luego 0,3 g de borohidruro de potasio, y la mezcla de reacción se agita a una temperatura en la región de 20°C durante 2 horas. La mezcla se enfría luego a una temperatura en la región de 0°C, y se añaden gota a gota 40 cm^3 de agua destilada. El precipitado obtenido se separa por filtración, y el filtrado se concentra luego a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 25°C. El residuo se purifica por cromatografía bajo presión de argón (50 kPa), en una columna de gel de sílice (tamaño de partícula 40-63 µm) eluyendo sucesivamente con mezclas de ciclohexano/acetato de etilo (70/30; 60/40 en volumen) las fracciones que contienen una mezcla de los dos productos esperados se combinan y se concentran a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 25°C. Se obtienen así 2,27 g de una mezcla de 3-hidroxi-2-isobutil-5-metil-2,3-dihidroisoindol-1-ona y 3-hidroxi-2-isobutil-6-metil-2,3-dihidroisoindol-1-ona en la forma de un sólido blanco (Rf = 0,54, cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (50/50 en volumen)). Un segundo lote,

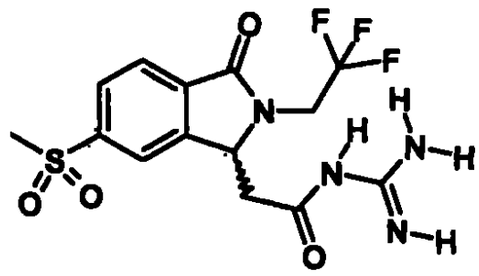
partiendo de 3,5 g de N–isobutil–4–metilftalimida del mismo modo, proporciona 2,2 g de una mezcla de 3–hidroxi–2–isobutil–5–metil–2,3–dihidroisoindol–1–ona y 3–hidroxi–2–isobutil–6–metil–2,3–dihidroisoindol–1–ona en la forma de un sólido blanco. Los dos lotes se combinan y se separan luego por cromatografía HPLC en un sistema que comprende dos columnas de 60 mm de diámetro en serie que contienen respectivamente, 700 g y 475 g de fase estacionaria quiral CHIRALPAK AS con un tamaño de partícula de 20 µm, eluyendo con una mezcla heptano/isopropanol (90/10 en volumen) a un caudal de 90 ml/min. Los isómeros eluidos primero y segundo corresponden al primer par de regioisómeros. Los isómeros eluidos tercero y cuarto corresponden al segundo par de regioisómeros. Se realizaron 3 inyecciones de 1 g, 1,6 g y 1,7 g, respectivamente, en estas condiciones. La concentración de las fracciones a presión reducida (1 kPa) a una temperatura en la región de 40°C da lo siguiente: 0,77 g de (+)–3–hidroxi–2–isobutil–5–metil–2,3–dihidroisoindol–1–ona en la forma de un sólido blanco (α_D^{20} = +17,3° ± 0,8° en metanol, a una concentración de 0,5%), 1,09 g de (+)–3–hidroxi–2–isobutil–6–metil–2,3–dihidroisoindol–1–ona en la forma de un sólido blanco, (α_D^{20} = +23,2° ± 0,7° en metanol, a una concentración de 0,5%), 1,17 g de (–)–3–hidroxi–2–isobutil–5–metil–2,3–dihidroisoindol–1–ona de la forma de un sólido blanco, (α_D^{20} = –20,1° ± 0,8° en metanol, a una concentración de 0,5%), y 0,85 g de (–)–3–hidroxi–2–isobutil–5–metil–2,3–dihidroisoindol–1–ona en la forma de un sólido blanco (α_D^{20} = –15,6° ± 0,6° en diclorometano, a una concentración de 0,5%).

d) N–isobutil–4–metilftalimida

Se prepara N–isobutil–4–metilftalimida como se describe en el Ejemplo 2, partiendo de 6,0 g de anhídrido 4–metilftálico, 3,7 cm^3 de isobutilamina y una cantidad catalítica de ácido para–toluenosulfónico en 60 cm^3 de tolueno. La mezcla de reacción se calienta a una temperatura en la región de 140°C durante 3 horas y se enfría luego a una temperatura en la región de 20°C. La mezcla de reacción se concentra a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 40°C. El residuo se recoge en 50 cm^3 de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrae luego dos veces con 75 cm^3 de diclorometano. Los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran luego a sequedad a presión reducida (2 kPa) a una temperatura en la región de 230°C, dando 6,7 g de N–isobutil–4–metilftalimida en la forma de un sólido blanco que funde a 102°C.

Ejemplo 36:

a) (R)-N-{2-[6-Metanosulfonil-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina y (S)-N-{2-[6-Metanosulfonil-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina



Se disolvieron 1,6 g de KOtBu utilizando 22 ml de DMF (anhidra). Se añadió esta solución a una solución preparada de 1,5 g de hidrocloruro de guanidina utilizando 15 ml de DMF (anhidra). La mezcla se agitó durante 30 minutos a la temperatura ambiente. A continuación, se añadió una solución preparada de 1,1 g de éster etílico del ácido [6-metanosulfonil-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acético utilizando 15 ml de DMF (anhidra). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 22 h. Después de ello, se recogió la mezcla en 500 ml de solución acuosa semisaturada de $NaHCO_3$ y se extrajo dos veces utilizando 200 ml de acetato de etilo cada vez. La capa DEA se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía sobre gel de sílice utilizando EA/MeOH 3:1 proporcionó 0,28 g de un sólido amorfo (R_f = EA/MeOH 3:1) = 0,15; MS (ES+): 393 ($M+1^+$).

b) Ácido [6-metanosulfonil-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acético, éster etílico

0,56 g de una suspensión al 60% de NaH en aceite mineral se suspendieron en 20 ml de DME. Después de ello, se añadieron 2,8 ml de éster etílico del ácido (dietoxi-fosforil)-acético gota a gota a la temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 h a dicha temperatura. Se añadió luego una solución preparada de 3-hidroxi-5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,3-dihidroisoindol-1-ona utilizando 30 ml de DME, y la mezcla se calentó a reflujo. La mezcla se mantuvo a reflujo durante 4 h y se dejó enfriar luego a la temperatura ambiente. Se añadieron 300 ml DEA y la mezcla se lavó 3 veces utilizando 100 ml de solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ cada vez. La capa acuosa se extrajo luego dos veces utilizando 100 ml DEA cada vez. Las capas DEA combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó a vacío. La

cromatografía sobre gel de sílice utilizando MTB proporcionó 1,1 g de un aceite incoloro (R_f (MTB) = 0,40; MS(DCI): 380 ($M+1^+$).

b) 3-Hidroxi-5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,3-dihidro-isoindol-1,3-diona

Se disolvieron 3,4 g de 5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-isoindol-1,3-diona utilizando 240 ml de MeOH. Se añadieron luego 0,63 g de KBH_4 en pequeñas porciones a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 20 h a la temperatura ambiente y se vertió subsiguientemente en 1 l de agua a 0°C. La capa acuosa se extrajo luego 3 veces utilizando 300 ml de CH_2Cl_2 cada vez. A continuación, la capa acuosa se extrajo 4 veces utilizando 300 ml DEA cada vez. Cada capa orgánica se secó por separado sobre Na_2SO_4. Los disolventes se eliminaron a vacío. La capa DEA proporcionó 1,4 g de producto puro como un aceite amarillo pálido. La capa de CH_2Cl_2 se cromatografió sobre gel de sílice utilizando EA/HEP 1:2, proporcionando 1,5 g adicionales de producto (R_f (EA/HEP) 1:2) = 0,035; MS(DCI): 310 ($M+1^+$).

c) 5-Metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-isoindol-1,3-diona

Se disolvieron 4,0 g de 5-metilsulfanil-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-isoindol-1,3-diona utilizando 100 ml de CH_2Cl_2 y se añadieron 7,2 g de ácido 3-cloro-bencenocarboperoxoico en pequeñas porciones a la temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 12 h y se dejó a dicha temperatura durante 60 h adicionales. Después de ello, se añadieron 400 ml de CH_2Cl_2, se lavó dos veces utilizando 150 ml de Na_2SO_3 acuoso saturado, y por último se lavó 3 veces utilizando Na_2SO_3 acuoso semisaturado. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4. los disolventes se eliminaron a vacío para dar 3,4 g de un sólido amorfo (R_f (EA) = 0,13; MS(DCI): 308 ($M+1^+$).

d) 5-Metilsulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-isoindol-1,3-diona

Se suspendieron 4,0 g de 5-cloro-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-isoindol-1,3-diona (véase el Ejemplo 23), 4,1 g de K_2CO_3, y 1,1 g de metanotiolato de sodio utilizando 50 ml de DMF (anhidra). La mezcla se agitó a 80°C durante 9 h y, después de enfriar, se diluyó con 400 ml de solución acuosa semisaturada de $NaHCO_3$ y se extrajo 4 veces utilizando 200 ml de acetato de etilo cada vez. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4. los disolventes se eliminaron a vacío para dar 4,1 g de un sólido amorfo (R_f (EA/HEP 1:2) = 0,43; MS(DCI): 276 ($M+1^+$).

Los compuestos del título del Ejemplo 36a y 36b se prepararon por cromatografía de 270 mg del Ejemplo 36 sobre Chiralpak AD-H, 250x20 mm, 10 µm, utilizando ACN/HEP/I-PrOH 50:6:3 a un caudal de 6 ml/minuto:

Ejemplo 36a

Rendimiento, 12 mg de un sólido amorfo.

HPLC analítica sobre Chiralpak AD-H/33, 250x4,6 utilizando ACN/HEP/i-PrOH 50:6:3 a un caudal de 1 ml/minuto: RT = 3,772 minutos

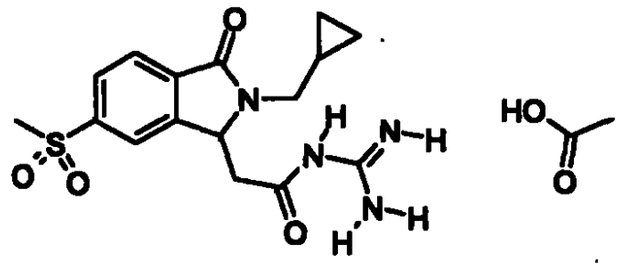
Ejemplo 36b

Rendimiento, 11 mg de un sólido amorfo.

HPLC analítica sobre Chiralpak AD-H/33, 250x4,6 utilizando ACN/HEP/i-PrOH 50:6:3 a un caudal de 1 ml/minuto: RT = 5,601 minutos

Ejemplo 37

Acetato de N-[2-(2-ciclopropilmetil-6-metanosulfonil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)-acetil]-guanidinio



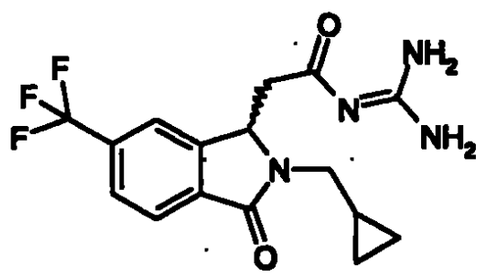
El compuesto del título del Ejemplo 37 se sintetizó análogamente al Ejemplo 36 utilizando 5-cloro-2-ciclopropilmetil-isoindol-1,3-diona (véase Ejemplo 24) como el material de partida.

(R_f (EA/5% HOAc) = 0,047; MS (ES+): 365 ($M+1^+$).

Ejemplo 38

a) (R)-N-[2-(2-Ciclopropilmetil-3-oxo-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)-acetil]-guanidina y

(S)-N-[2-(2-Ciclopropilmetil-3-oxo-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)-acetil]-guanidina



Se disolvieron 0,3 g de ácido (2-ciclopropilmetil-3-oxo-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acético utilizando 5 ml de NMP (anhidra). Se añadieron 0,3 g de DCI y la mezcla se agitó durante 37 h a la temperatura ambiente para dar el compuesto intermedio 2-ciclopropilmetil-3-(2-imidazol-1-il-2-oxo-etil)-5-trifluorometil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona. Entretanto, se suspendieron 0,55 g de hidrocloruro de guanidina y 0,54 g de KOtBu utilizando 10 ml de NMP (anhidra) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a la temperatura ambiente. Después de ello, se añadió esta solución al imidazólido anterior y la mezcla de reacción se dejó durante 15 h a la temperatura ambiente. Se añadieron 100 ml DEA y se lavó 3 veces utilizando 100 ml de solución acuosa semisaturada de $NaHCO_3$ cada vez. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía sobre gel de sílice utilizando EA/MeOH 3:1 proporcionó 0,21 g de un sólido amorfo (R_f (EA/MeOH 5:1) = 0,25; MS (ES+): 355 ($M+1^+$).

b) Ácido 2-ciclopropilmetil-3-oxo-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acético

Se disolvieron 1,0 g de éster etílico del ácido (2-ciclopropilmetil-3-oxo-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acético utilizando 10 ml de etanol y se añadieron 3,5 ml de una solución acuosa 1 N de NaOH. La mezcla se agitó durante 3 h a la temperatura ambiente, y después de ello el disolvente se eliminó a vacío. Posteriormente, se añadieron 30 ml de agua y el pH de la solución se ajustó a pH = 2 utilizando solución acuosa de HCl. La solución se extrajo luego 3 veces utilizando 50 ml DEA cada vez. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar 0,35 g de un sólido amorfo (R_f (EA/MeOH 5:1) = 0,43; MS (ES+): 314 ($M+1^+$).

c) Una mezcla de éster etílico del ácido (2-ciclopropilmetil-3-oxo-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acético y éster etílico del ácido (2-ciclopropilmetil-3-oxo-5-

trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acético se sintetizó análogamente al Ejemplo 8.

Para separar los regioisómeros, se llevó a cabo una cromatografía de 10,5 g de la mezcla en 9 operaciones en una columna Merck Lichrospher, RP18, 10 µm, 50*250 mm. Las condiciones fueron como sigue:

Caudal 150 ml/minuto

Eluyente A: agua + 0,2% TFA

Eluyente B: acetonitrilo

Minuto 00: 65% A, 35% B

Minuto 38: 65% A, 35% B

Minuto 40: 10% A, 90% B

Minuto 45: 10% A, 90% B

Minuto 46: 65% A, 35% B

Minuto 50: 65% A, 35% B

Rendimiento:

0,84 g de éster etílico del ácido (2-ciclopropilmetil-3-oxo-5-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acético

R_f (DIP) = 0,24

y

1,0 g de ácido (2-ciclopropilmetil-3-oxo-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acético

R_f (DIP) = 0,30

Los compuestos del título del Ejemplo 38a y 38b se prepararon por cromatografía de 207 mg del Ejemplo 38 sobre Chiralcel OJ, 250x50 mm, 200 µm, utilizando HEP/EtOH/MeOH 25:1:1 + 0,1% DEA a un caudal de 100 ml/minuto:

Ejemplo 38a

Rendimiento 30 mg de un sólido amorfo.

HPLC analítica sobre Chiralcel OJ/16, 250x4,6 utilizando HEP/EtOH/MeOH 25:1:1 + 0,1% DEA a un caudal de 1,0 ml/minuto: RT = 8,763 minutos

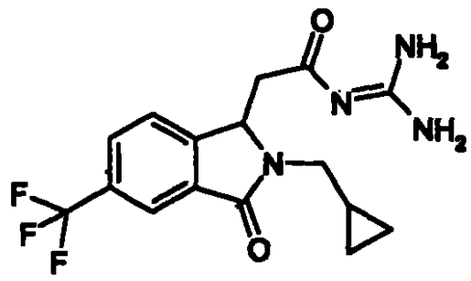
Ejemplo 38b

Rendimiento 25 mg de un sólido amorfo.

HPLC analítica sobre Chiralcel OJ/16, 250x4,6 utilizando ACN/HEP/I-PrOH 50:5:2 + 0,3% DEA a un caudal de 1,0 ml/minuto: RT = 10,598 minutos

Ejemplo 39

N-[2-(2-Ciclopropilmetil-3-oxo-5-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)-acetil]-guanidina



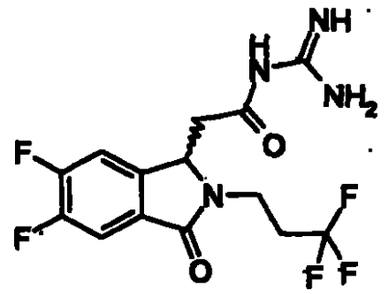
El compuesto del título del Ejemplo 39 se sintetizó análogamente al Ejemplo 38 utilizando el éster etílico del ácido (2-ciclopropilmetil-3-oxo-5-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)-acético como el material de partida.

R_f (EA/MeOH 3:1) = 0,21; MS (ES+): 355 ($M+1^+$).

Ejemplo 40

(R)-N-[2-[5,6-Difluoro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil]-guanidina y

(S)-N-[2-[5,6-Difluoro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil]-guanidina



El compuesto del título del Ejemplo 40 se sintetizó análogamente al Ejemplo 27. (R_f (EA/MeOH 3:1) = 0,33; MS (ES+): 365 ($M+1^+$).

Los compuestos del título del Ejemplo 40a y 40b se prepararon por cromatografía de 207 mg del Ejemplo 40 sobre Chiralpak AD-H, 250x20 mm, 10 µm, utilizando ACN/HEP/i-PrOH 50:3:6 + 0,1% DEA a un caudal de 19 ml/minuto:

Ejemplo 40a

Rendimiento, 30 mg de un sólido amorfo.

HPLC analítica sobre Chiralpak AD-H/33, 250x4,6, utilizando ACN/HEP/i-PrOH 50:3:6 + 0,1% DEA a un caudal de 1,0 ml/minuto: RT = 4,708 minutos

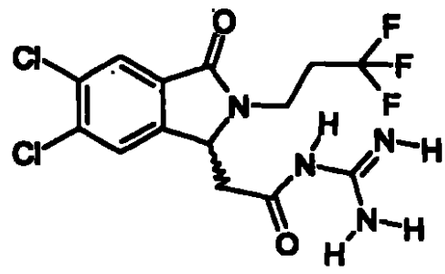
Ejemplo 40b

Rendimiento, 30 mg de un sólido amorfo.

HPLC analítica sobre Chiralpak AD-H/33, 250x4,6, utilizando ACN/HEP/i-PrOH 50:3:6 + 0,1% DEA a un caudal de 1,0 *ml/minuto*: RT = 9,719 *minutos*

Ejemplo 41

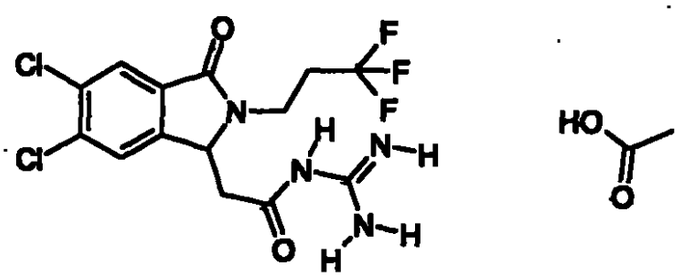
(R)-N-{2-[5,6-Dicloro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina y (S)-N-{2-[5,6-Dicloro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina



Los compuestos del título del Ejemplo 41 se sintetizaron análogamente al Ejemplo 27. La base libre se convirtió en el acetato durante la cromatografía en gel de sílice utilizando EA/5% HOAc.

Ejemplo 41a

Acetato de N-{2-[5,6-dicloro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoro-propil)2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidinio



(R_f (EA/5% HOAc): 0,16; MS (ES+): 397 ($M+1^+$).

Los compuestos del título del Ejemplo 41b y 41c se prepararon por cromatografía de 530 mg del Ejemplo 41a sobre Chiralcel OJ, 250x50 mm, 20 µm, utilizando HEP/EtOH/MeOH 10:1:1 + 0,1% DEA a un caudal de 100 ml/minuto:

Ejemplo 41b

Rendimiento, 165 mg de la base libre amorfa.

HPLC analítica sobre Chiralcel OJ/37, 250x4,6 mm, utilizando HEP/EtOH/MeOH 20:1:1 + 0,1% DEA a un caudal de 1,0 ml/minuto: RT = 11,838 minutos

Ejemplo 41c

Rendimiento, 122 mg de la base libre amorfa.

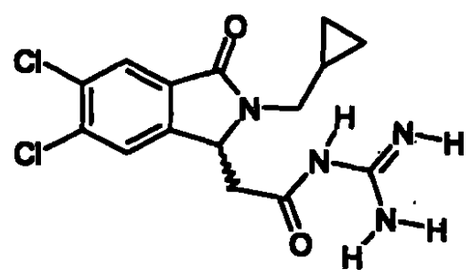
HPLC analítica sobre Chiralcel OJ/37, 250x4,6 mm, utilizando HEP/EtOH/MeOH 20:1:1 + 0,1% DEA a un caudal de 1,0 ml/minuto: RT = 16,029 minutos

Los compuestos del título de los Ejemplos 42 a 45 se sintetizaron análogamente al Ejemplo 8:

Ejemplo 42

(R)-N-[2-(5,6-Dicloro-2-ciclopropilmetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)-acetil]-guanidina y

(S)-N-[2-(5,6-Dicloro-ciclopropilmetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil)-guanidina



(R_f (EA/MeOH 5:1) = 0,82; MS (ES+): 355 ($M+1^+$).

Los compuestos del título del Ejemplo 42a y 42b se prepararon por cromatografía de 830 mg del Ejemplo 42 sobre Chiralcel OJ, 950x50 mm, 20 µm, utilizando HEP/EtOH/MeOH 25:1:1 + 0,1% DEA a un caudal de 100 ml/minuto:

Ejemplo 42a

Rendimiento, 113 mg de un sólido amorfo.

HPLC analítica sobre Chiralcel OJ/16, 250x4,6 utilizando HEP/EtOH/MeOH 25:1:1 + 0,1% DEA a un caudal de 1,0 ml/minuto: RT = 11,691 minutos

Ejemplo 42b

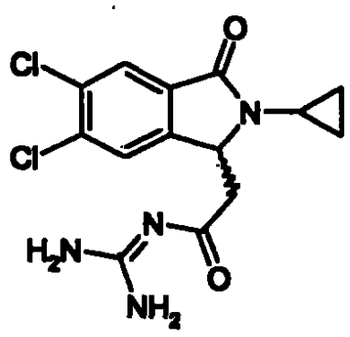
Rendimiento, 199 mg de un sólido amorfo.

HPLC analítica sobre Chiralcel OJ/16, 250x4,6 utilizando HEP/EtOH/MeOH 25:1:1 + 0,1% DEA a un caudal de 1,0 ml/minuto: RT = 14,032 minutos

Ejemplo 43

(R)-N-[2-(5,6-Dicloro-2-ciclopropil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)-acetil]-guanidina y

(S)-N-[2-(5,6-Dicloro-2-ciclopropil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)-acetil]-guanidina



(R_f (EA/MeOH 2:1) = 0,13; MS (ES+): 341 ($M+1^+$).

Los compuestos del título del Ejemplo 43a y 43b se prepararon por cromatografía de 110 mg del Ejemplo 43 sobre Chiralpak AD-H, 950x20 mm, 10 µm, utilizando HEP/EtOH/MeOH 1:1:1 + 0,1% DEA a un caudal de 10-15 ml/minuto:

Ejemplo 43a

Rendimiento, 60 mg de un sólido amorfo.

HPLC analítica sobre Chiralpak AD-H/31, 250x4,6 utilizando HEP/EtOH/MeOH 1:1:1 + 0,1% DEA a un caudal de 1,0 ml/minuto: RT = 6,420 minutos

Ejemplo 43b

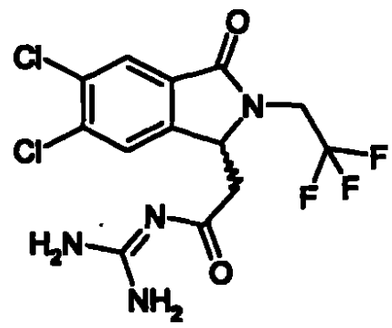
Rendimiento, 41 mg de un sólido amorfo.

HPLC analítica sobre Chiralpak AD-H/31, 250x4,6 utilizando HEP/EtOH/MeOH 1:1:1 + 0,1% DEA a un caudal de 1,0 ml/minuto: RT = 15,401 minutos

Ejemplo 44

(R)-N-{2-[5,6-Dicloro-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina y

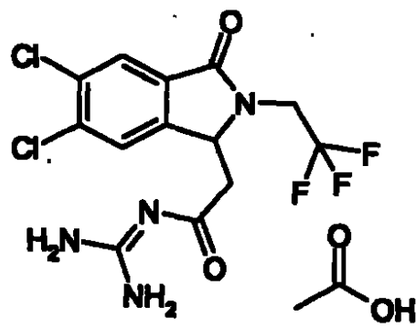
(S)-N-{2-[5,6-Dicloro-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina



La base libre se convirtió en el acetato durante la cromatografía sobre gel de sílice utilizando EA/5% HOAc.

Ejemplo 44a

Acetato de N-[2-[5,6-dicloro-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil]-guanidinio



(R_f (EA/5% HOAc) = 0,27; MS (ES+): 383 $(M+1)^+$).

Los compuestos del título del Ejemplo 44b y 44c se prepararon por cromatografía de 100 mg del Ejemplo 44a sobre Chiralpak AD-H, 250x20 mm, 10 µm, utilizando HEP/EtOH/MeOH 2:1:1 + 0,1% DEA a un caudal de 14 ml/minuto:

Ejemplo 44b

Rendimiento, 25 mg de la base libre amorfa.

HPLC analítica sobre Chiralpak AD-H/31, 250x4,6 mm, utilizando HEP/EtOH/MeOH 20:1:1 + 0,1% DEA a un caudal de 1,0 ml/minuto: RT = 5,027 minutos

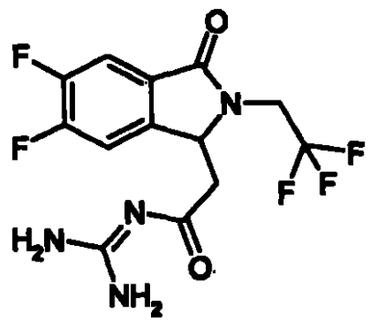
Ejemplo 44c

Rendimiento, 26 mg de la base libre amorfa.

HPLC analítica sobre Chiralpak AD-H/31, 250x4,6 mm, utilizando HEP/EtOH/MeOH 20:1:1 + 0,1% DEA a un caudal de 1,0 ml/minuto: RT = 9,012 minutos

Ejemplo 45

N-[2-[5,6-Difluoro-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil]-guanidina

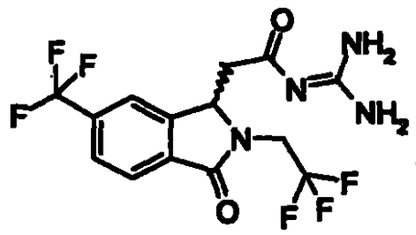


(R_f (EA/MeOH 3:1) = 0,21; MS (ES+): 351 $(M+1)^+$).

Ejemplo 46

(R)-N-[2-[3-Oxo-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil]-guanidina y

(S)-N-[2-[3-Oxo-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil]-guanidina



Los compuestos del título del Ejemplo 46a y 46b se prepararon por cromatografía de 0,56 g del Ejemplo 21 sobre Chiralcel OD, 250x50 mm, 20 µm, utilizando HEP/EtOH/MeOH 50:5:2 a un caudal de 100 ml/minuto, y se separaron los dos enantiómeros:

Ejemplo 46a

Rendimiento, 120 mg, de un sólido amorfo.

HPLC analítica sobre Chiralcel OD/20, 250x4,6 utilizando HEP/EtOH/MeOH 50:5:2 a un caudal de 1,0 ml/minuto: RT = 9,620 minutos

Ejemplo 46b

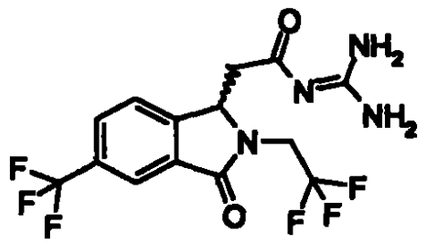
Rendimiento, 190 mg de un sólido amorfo.

HPLC analítica sobre Chiralcel OD/20, 250x4,6 utilizando HEP/EtOH/MeOH 50:5:2 a un caudal de 1,0 ml/minuto: RT = 11,899 minutos

Ejemplo 47

(R)-N-{2-[3-Oxo-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-5-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina y

(S)-N-{2-[3-Oxo-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-5-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina



Los compuestos del título se sintetizaron análogamente al Ejemplo 21 utilizando el éster etílico del ácido [3-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-5-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acético (Ejemplo 21) como el material de partida (R_f (EA/MeOH 3:1) = 0,40; MS (ES+): 383 $(M+1)^+$).

La cromatografía sobre Chiralpak AD-H, 250x20 mm, 10 µm, utilizando ACN/HEP/i-PrOH 50:5:2 + 0,3% DEA a un caudal de 3 a 6 ml/minuto, separó los enantiómeros:

Ejemplo 47a

Rendimiento, 24 mg de un sólido amorfo.

HPLC analítica sobre Chiralcel OD/20, 250x4,6 utilizando ACN/HEP/i-PrOH 50:5:2 + 0,3% DEA a un caudal de 1,0 ml/minuto: RT = 4,236 minutos

Ejemplo 47b

Rendimiento, 31 mg de un sólido amorfo.

HPLC analítica sobre Chiralcel OD/20, 250x4,6 utilizando ACN/HEP/i-PrOH 50:5:2 + 0,3% DEA a un caudal de 1,0 ml/minuto: RT = 6,296 minutos

Ejemplo 48

N-{2-[3-Oxo-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidinio, hidrogeno-fumarato.

Se disolvieron juntos 1,5 g del compuesto del título del Ejemplo 46b y 0,45 g de ácido fumárico utilizando acetona/ACN 1:1 + 1 ml de agua y se agitó durante 15 minutos a la temperatura ambiente. Se eliminaron los disolventes a vacío, se

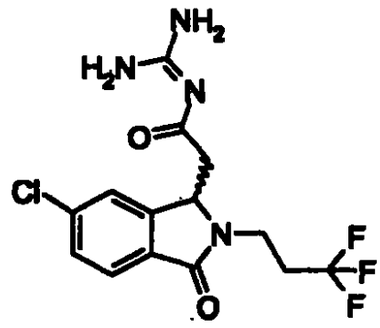
suspendió el residuo utilizando 50 ml de CH_2Cl_2 y se separó el producto por filtración. El producto se secó a vacío para dar 1,65 g de cristales blancos, p.f. 202°C.

Los compuestos del título del Ejemplo 49 y 50 se prepararon por cromatografía de 600 mg del Ejemplo 26 sobre Chiralpak AD, 250x50 mm, 20 µm, utilizando ACN/HEP/I-PrOH 50:4:3 + 0,3% DEA a un caudal de 100 ml/minuto:

Ejemplo 49

(R)-N-[2-(6-Cloro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoropropil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]-guanidina y

(S)-N-[2-(6-Cloro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoropropil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]-guanidina



Ejemplo 49a

Rendimiento, 90 mg de un sólido amorfo.

HPLC analítica sobre Chiralpak AD/H 250x4,6 utilizando ACN/HEP/I-PrOH 50:3:4 + 0,3% DEA a un caudal de 1,0 ml/minuto: RT = 6,092 minutos.

Ejemplo 49b

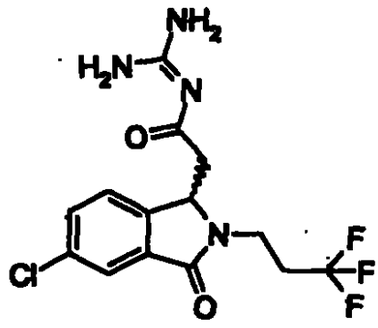
Rendimiento, 110 mg de un sólido amorfo.

HPLC analítica sobre Chiralpak AD/H 250x4,6 utilizando ACN/HEP/I-PrOH 50:3:4 + 0,3% DEA a un caudal de 1,0 ml/minuto: RT = 11,876 minutos.

Ejemplo 50

(R)-N-[2-(5-Cloro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoropropil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]-guanidina y

(S)-N-[2-(5-Cloro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoropropil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]-guanidina



Ejemplo 50a

Rendimiento, 35 mg de un sólido amorfo.

HPLC analítica sobre Chiralpak AD/H 250x4,6 utilizando ACN/HEP/i-PrOH 50:3:4 + 0,3% DEA a un caudal de 1,0 ml/minuto: RT = 5,663 minutos

Ejemplo 50b

Rendimiento, 51 mg de un sólido amorfo.

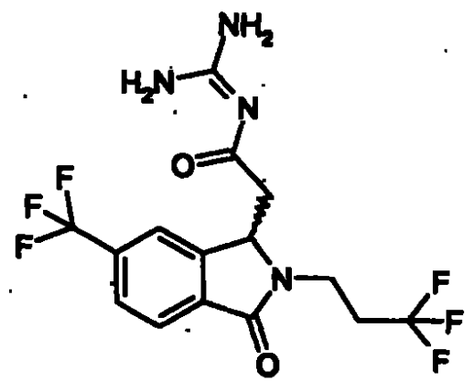
HPLC analítica sobre Chiralpak AD/H 250x4,6 utilizando ACN/HEP/i-PrOH 50:3:4 + 0,3% DEA a un caudal de 1,0 ml/minuto: RT = 23,673 minutos

Los compuestos del título del Ejemplo 51 y 51 se prepararon por cromatografía de 280 mg del Ejemplo 27 sobre Chiralpak AD, 250x50 mm, 20 µm, utilizando ACN/HEP/i-PrOH 50:4:3 + 0,3% DEA a un caudal de 50 ml/minuto:

Ejemplo 51

(R)-N-{2-[3-Oxo-6-trifluorometil-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]acetil}-guanidina y

(S)-N-{2-[3-Oxo-6-trifluorometil-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]acetil}-guanidina



Ejemplo 51a

Rendimiento, 29 mg de un sólido amorfo.

HPLC analítica sobre Chiralpac AD/H 250x4,6 utilizando ACN/HEP/i-PrOH 50:5:2 + 0,3% DEA a un caudal de 1,0 ml/minuto: RT = 4,037 minutos

Ejemplo 51b

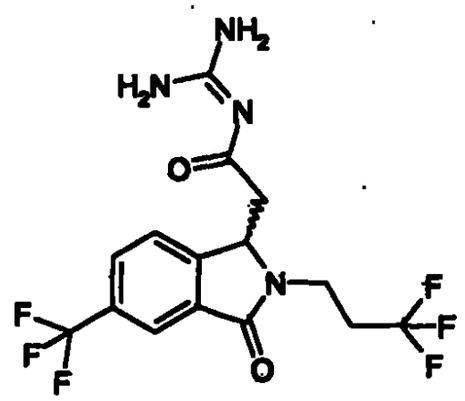
Rendimiento, 27 mg de un sólido amorfo.

HPLC analítica sobre Chiralpac AD/H 250x4,6 utilizando ACN/HEP/i-PrOH 50:5:2 + 0,3% DEA a un caudal de 1,0 ml/minuto: RT = 5,083 minutos

Ejemplo 52

(R)-N-{2-[3-Oxo-5-trifluorometil-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina y

(S)-N-{2-[3-Oxo-5-trifluorometil-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina



Ejemplo 52a

Rendimiento, 15 mg de un sólido amorfo.

HPLC analítica sobre Chiralpac AD/H 250x4,6 utilizando ACN/HEP/I–PrOH 50:5:2 + 0,3% DEA a un caudal de 1,0 ml/minuto: RT = 4,497 minutos

Ejemplo 52b

Rendimiento, 68 mg de un sólido amorfo.

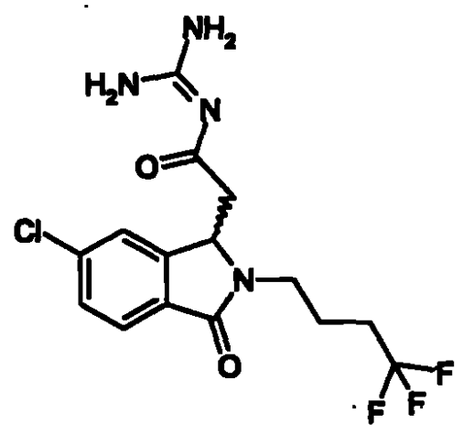
HPLC analítica sobre Chiralpac AD/H 250x4,6 utilizando ACN/HEP/I–PrOH 50:5:2 + 0,3% DEA a un caudal de 1,0 ml/minuto: RT = 8,228 minutos

Los compuestos del título del Ejemplo 53 y 54 se prepararon por cromatografía de 300 mg del Ejemplo 28 sobre Chiralpak AD, 250x50 mm, 20 µm, utilizando ACN/HEP/I–PrOH 50:5:2 + 0,3% DEA a un caudal de 100 ml/minuto:

Ejemplo 53

(R)–N–{2–[6–Cloro–3–oxo–2–(4,4,4–trifluoro–butil)–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il]–acetil}–guanidina y

(S)–N–{2–[6–Cloro–3–oxo–2–(4,4,4–trifluoro–butil)–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il]–acetil}–guanidina



Ejemplo 53a

Rendimiento, 76 mg de un sólido amorfo.

HPLC analítica sobre Chiralpak AD/H 250x4,6 utilizando ACN/HEP/I–PrOH 50:4:3 + 0,3% DEA a un caudal de 1,0 ml/minuto: RT = 5,761 minutos

Ejemplo 53b

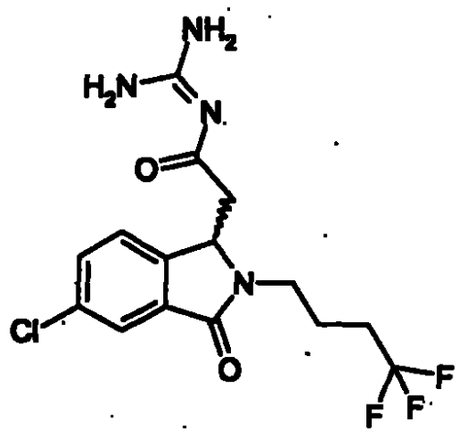
Rendimiento, 34 mg de un sólido amorfo.

HPLC analítica sobre Chiralpak AD/H 250x4,6 utilizando ACN/HEP/I–PrOH 50:4:3 + 0,3% DEA a un caudal de 1,0 ml/minuto: RT = 7,079 minutos

Ejemplo 54

(R)-N-{2-[5-Cloro-3-oxo-2-(4,4,4-trifluoro-butil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina y

(S)-N-{2-[5-Cloro-3-oxo-2-(4,4,4-trifluoro-butil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina



Ejemplo 54a

Rendimiento, 34 mg de un sólido amorfo.

HPLC analítica sobre Chiralpak AD/H 250x4,6 utilizando ACN/HEP/i-PrOH 50:4:3 + 0,3% DEA a un caudal de 1,0 ml/minuto: RT = 5,421 minutos

Ejemplo 54b

Rendimiento, 72 mg de un sólido amorfo.

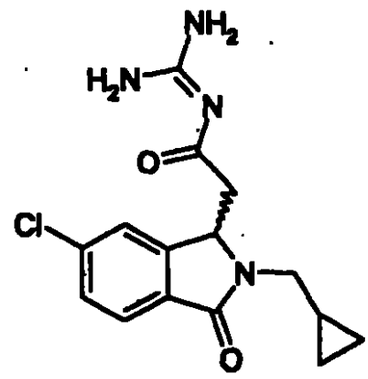
HPLC analítica sobre Chiralpak AD/H 250x4,6 utilizando ACN/HEP/i-PrOH 50:4:3 + 0,3% DEA a un caudal de 1,0 ml/minuto: RT = 9,865 minutos

Los compuestos del título del Ejemplo 55 y 56 se prepararon por cromatografía de 330 mg del Ejemplo 24 sobre Chiralpak AD, 250x50 mm, 20 µm, utilizando ACN/HEP/i-PrOH 50:5:2 + 0,3% DEA a un caudal de 100 ml/minuto:

Ejemplo 55

(R)-N-[2-(6-Cloro-2-ciclopropilmetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)-acetil]-guanidina y

(S)-N-[2-(6-Cloro-2-ciclopropilmetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)-acetil]-guanidina



Ejemplo 55a

Rendimiento, 16 mg de un sólido amorfo.

HPLC analítica sobre Chiralpak AD/H 250x4,6 utilizando ACN/HEP/i-PrOH 50:5:2 + 0,3% DEA a un caudal de 1,0 ml/minuto: RT = 7,330 minutos

Ejemplo 55b

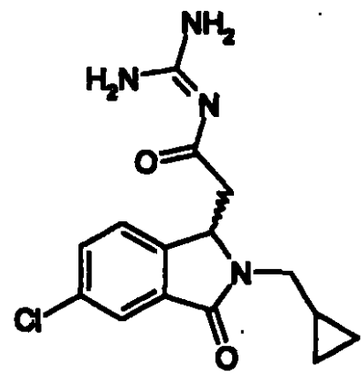
Rendimiento, 48 mg de un sólido amorfo.

HPLC analítica sobre Chiralpak AD/H 250x4,6 utilizando ACN/HEP/i-PrOH 50:5:2 + 0,3% DEA a un caudal de 1,0 ml/minuto: RT = 11,908 minutos

Ejemplo 56

(R)-N-[2-(5-Cloro-2-ciclopropilmetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)-acetil]-guanidina y

(S)-N-[2-(5-Cloro-2-ciclopropilmetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)-acetil]-guanidina



Ejemplo 56a

Rendimiento, 32 mg de un sólido amorfo.

HPLC analítica sobre Chiralpak AD/H 250x4,6 utilizando ACN/HEP/i-PrOH 50:5:2 + 0,3% DEA a un caudal de 1,0 ml/minuto: RT = 6,821 minutos

Ejemplo 56b

Rendimiento, 47 mg de un sólido amorfo.

HPLC analítica sobre Chiralpak AD/H 250x4,6 utilizando ACN/HEP/i-PrOH 50:5:2 + 0,3% DEA a un caudal de 1,0 ml/minuto: RT = 27,738 minutos

Método de inhibición del NHE

Las actividades inhibidoras del NHE (valores CI_{50}) de los compuestos de acuerdo con la invención se determinaron por un ensayo FLIPR.

El ensayo se realiza en el aparato FLIPR (Fluorescent Imaging Plate Reader) equipado con placas de microtitulación de 96 pocillos con fondo claro y paredes negras. Las líneas de células transfectadas que expresan los diversos subtipos de NHE (la línea de células paterna LAP-1 no exhibe actividad endógena alguna de NHE como resultado de la mutagénesis y la selección subsiguiente) se siembran el día anterior a una densidad de ~ 25.000 células/pocillo.

El medio de crecimiento para las células transfectadas (Iscove + 10% de suero de ternero fetal) comprende también G418 como antibiótico de selección para asegurar la presencia de secuencias transfectadas.

El ensayo real comienza por eliminación del medio de crecimiento y adición de 100 µl de tampón de carga por pocillo (5 µM de BCECF-AM [2',7'-bis(2-carboxietil)-5-(6)-carboxifluoresceína, éster acetoximetílico] en 20 mM de NH_4Cl, 115 mM de cloruro de colina, 1 mM de $CaCl_2$, 5 mM de KCl, 20 mM de HEPES y 5 mM de glucosa; pH 7,4 (ajustado con KOH). Las células se incuban luego durante 20 minutos a 37°C. Esta incubación da como resultado la carga del colorante fluorescente en las células, cuya intensidad de fluorescencia depende del pH_i y del NH_4Cl, lo cual da como resultado una ligera basificación de las células.

El BCECF-AM precursor, un colorante no fluorescente es, como un éster, capaz de atravesar la membrana. El colorante real, que es incapaz de atravesar la membrana, es liberado en el interior de la célula por las esterasas.

Después de esta incubación de 20 minutos, el tampón de carga, que comprende NH_4Cl y BCECF-AM libre, se elimina por lavado 3 veces en el dispositivo de lavado de células (Tecan Columbus), realizándose cada lavado con 400 µl de tampón de lavado (133,8 mM de cloruro de colina, 4,7 mM de KCl, 1,25 mM de $MgCl_2$, 1,25 mM de $CaCl_2$, 0,97 mM de K_2HPO_4, 0,23 mM de KH_2PO_4, 5 mM de HEPES y 5 mM de glucosa; pH 7,4 (ajustado con KOH)). El volumen residual que queda en las células es 90 µl (posiblemente entre 50 y 120 µl). Este paso de lavado elimina el

BCECF–AM libre y da como resultado una acidificación intracelular (pH_i de 6,3–6,4) debido a la eliminación de los iones amonio externos.

A medida que se rompe el equilibrio del amonio intracelular con el amoníaco acuoso y los protones, por eliminación del amonio extracelular y por el paso inmediato subsiguiente del amoníaco acuoso a través de la membrana celular, el proceso de lavado da como resultado protones intracelulares remanentes, lo cual es la causa de la acidificación intracelular. Esta acidificación puede dar finalmente como resultado la muerte de las células si se mantiene durante un tiempo suficientemente largo. Es importante en este caso que el tampón de lavado esté exento de sodio (< 1 mM), dado que en caso contrario los iones sodio extracelulares darían como resultado un aumento inmediato en el pH_i debido a la actividad de las isoformas de NHE clonadas. También es importante que todos los tampones utilizados (tampón de carga, tampón de lavado y tampón de regeneración) no contengan cantidad alguna de iones HCO_3, dado que en caso contrario la presencia de bicarbonato daría como resultado la activación de sistemas dependientes del bicarbonato que alteran la regulación del pH_i, sistemas que están contenidos en la línea de células paterna LAP–1.

Las placas de microtitulación que contienen células acidificadas se transfieren luego (hasta 20 minutos después de la acidificación) al FLIPR. En el FLIPR, el colorante fluorescente intracelular se activa con luz de una longitud de onda de 488 nm, que es generada por un láser de argón, y los parámetros de medida (potencia del láser, tiempo de iluminación y diafragma de la cámara CDD integrada en el FLIPR) se seleccionan de tal manera que el valor medio de la señal fluorescente por pocillo está comprendido entre 30.000 y 35.000 unidades de fluorescencia relativas.

La medida actual en el FLIPR comienza con la toma de una fotografía por la cámara CCD cada 2 segundos bajo control de soporte lógico. Después de 10 segundos, el aumento en el pH intracelular se inicia por adición de 90 µl de tampón de regeneración (133,8 mM de NaCl, 4,7 mM de KCl, 1,25 mM de $MgCl_2$, 1,25 mM de $CaCl_2$, 0,97 mM de K_2HPO_4, 0,23 mM de KH_2PO_4, 10 mM de HEPES y 5 mM de glucosa; pH 7,4 (ajustado con NaOH)) utilizando un dispositivo de pipeta de 96 pocillos incorporado en el FLIPR. Algunos pocillos, a los cuales se añade tampón de regeneración puro, sirven como controles positivos (100% de actividad de NHE). Los controles negativos (0% de actividad de NHE) contienen tampón de lavado. Se añade a todos los pocillos restantes tampón de regeneración con una concentración doble de la sustancia de ensayo. La medida en el FLIPR termina después de 80 medidas (dos minutos).

Los datos experimentales permiten calcular las actividades de NHE para cada concentración de sustancia de ensayo y, a partir de éstas, los valores CI_{50} de las sustancias. Para el subtipo NHE-1 se obtienen los resultados siguientes.

Ejemplo No.	CI50(NHE1) / nM
1	74
2	59
3	50
4	57
5	92
6	211
7	116
8	63
9	156
10	15
11	11
12	7

5

Ejemplo No.	CI50 (NHE1) / nM
13	22
14	102
15	16
16	251
17	43
18	26
19	11
20	18
21	4.9
22	100
23	35
24	7.7
25	10
26	8.6
27	22
28	88
29	2344
30 (como hidrocloruros)	450
	760
30 (como trifluoroacetatos)	210
	430
31 (como hidrocloruros)	300
	1400
31 (como trifluoroacetatos)	440
	190
32 (como hidrocloruros)	130
	1400
32 (como trifluoroacetatos)	170
	150
33	3600
	4700
34	25

Ejemplo No.	CI50(NHE1) / nM
35	38
36	31
36a	524
36b	6
37	188
38a	249
38b	5
40	29
40a	263
40b	63
41a	3
41b	41
41c	19
42	18
42a	66
42b	3
43	30
43a	53
43b	442
44a	2
44b	13
44c	280
45	212
46a	19
46b	0.2
47a	70
47b	5794
48	0.2
49a	1
49b	13
50a	9
50b	6

Ejemplo No.	CI50(NHE1) / nM
51a	6
51b	171
52a	50
52b	671
53a	83
53b	16
54a	944
54b	48
55a	2
55b	20
56a	28
56b	18

La invención se refiere también al uso de derivados de isoindolona de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables para la preparación de medicamentos y composiciones farmacéuticas como inhibidores del NHE. Se reivindica un medicamento para uso humano, veterinario o fitoprotector, que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con vehículos y aditivos farmacéuticamente aceptables, solos o en combinación con otros ingredientes o medicamentos farmacéuticamente activos.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se componen de un compuesto de la fórmula I y/o su sal farmacéuticamente aceptable, en forma pura o en la forma de una composición en la cual está combinado el mismo con cualquier otro producto farmacéuticamente compatible, que puede ser inerte o fisiológicamente activo. Los medicamentos de acuerdo con la invención pueden administrarse, por ejemplo, por vía oral, parenteral, intravenosa, rectal, transdérmica, tópica o por inhalación. Los medicamentos comprenden generalmente ingredientes activos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables en una cantidad que va desde 0,001 mg a 1 g por unidad de dosificación.

Los excipientes adecuados para la formulación farmacéutica deseada son habituales para el técnico experto sobre la base de su experiencia. Además de

disolventes, formadores de gel, bases de supositorios, excipientes de tabletas, y otros vehículos del ingrediente activo, es posible utilizar, por ejemplo, antioxidantes, dispersantes, emulsionantes, antiespumantes, aromatizantes, conservantes, solubilizadores o colorantes.

Para una formulación farmacéutica destinada a administración oral, los compuestos activos se mezclan con aditivos adecuados para este propósito, tales como vehículos, estabilizadores o diluyentes inertes, y se convierten por métodos convencionales en formas de dosificación adecuadas tales como tabletas, tabletas recubiertas, cápsulas de gelatina dura, soluciones acuosas, alcohólicas o aceitosas. Ejemplos de vehículos inertes que se pueden utilizar son goma arábiga, magnesia, carbonato de magnesio, fosfato de potasio, lactosa, glucosa o almidón, especialmente almidón de maíz. Adicionalmente, es posible que la preparación tenga lugar no sólo como gránulos secos sino también como gránulos húmedos. Ejemplos de vehículos o disolventes aceitosos adecuados son aceites vegetales o animales tales como aceite de girasol o aceite de hígado de pescado.

Las tabletas, píldoras, polvos (cápsulas de gelatina o sellos) o gránulos se pueden utilizar como composiciones sólidas para administración oral. En estas composiciones, el principio activo de acuerdo con la invención se mezcla con uno o más diluyentes inertes, tales como almidón, celulosa, sacarosa, lactosa o sílice, en corriente de argón. Estas composiciones pueden comprender también sustancias distintas de los diluyentes, por ejemplo uno o más lubricantes, tales como estearato de magnesio o talco, un colorante, un recubrimiento (grageas) o un barniz.

Soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables, que comprenden diluyentes inertes, tales como agua, etanol, glicerol, aceites vegetales o aceite de parafina pueden utilizarse como composiciones líquidas para administración oral. Estas composiciones pueden comprender sustancias distintas de diluyentes, por ejemplo productos humectantes, edulcorantes, espesantes, aromatizantes o estabilizadores.

Las composiciones estériles para administración parenteral pueden ser preferiblemente soluciones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas. Los disolventes o vehículos que se pueden utilizar incluyen agua, propilenglicol, un polietilenglicol, aceites vegetales, en particular aceite de oliva, ésteres orgánicos inyectables, por ejemplo oleato de etilo, u otros disolventes orgánicos adecuados. Estas composiciones pueden contener también adyuvantes, en particular agentes humectantes, agentes de tonicidad, emulsionantes, dispersantes y estabilizadores. La

esterilización se puede realizar de varias maneras, por ejemplo por filtración aséptica, por incorporación de agentes esterilizantes en la composición, por irradiación o por calentamiento. Dichas composiciones se pueden preparar también en forma de composiciones estériles sólidas, que pueden disolverse en el momento de su utilización en agua estéril o cualquier otro medio inyectable estéril.

Las composiciones para administración rectal son supositorios o cápsulas rectales que contienen, además del producto activo, excipientes, tales como manteca de cacao, glicéridos semi-sintéticos o polietilenglicoles.

Las composiciones para administración tópica pueden ser, por ejemplo, cremas, lociones, gotas oftálmicas, colutorios, gotas nasales o aerosoles.

Para administración subcutánea, intramuscular o intravenosa, los compuestos activos utilizados se convierten, si se desea con las sustancias habituales para este propósito, tales como solubilizantes, emulsionantes u otros excipientes, en una solución, suspensión o emulsión. Ejemplos de disolventes adecuados son: agua, solución salina fisiológica o alcoholes, v.g. etanol, propanol, glicerol, así como soluciones de azúcares tales como soluciones de glucosa o manitol, o bien una mezcla de los diversos disolventes mencionados.

Adecuados como formulación farmacéutica para administración en la forma de aerosoles o pulverizaciones son, por ejemplo, soluciones, suspensiones o emulsiones del ingrediente activo de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables en un disolvente farmacéuticamente aceptable tal como, en particular, etanol o agua, o una mezcla de tales disolventes. La formulación puede, en caso requerido, contener también otros excipientes farmacéuticos tales como agentes tensioactivos, emulsionantes y estabilizadores, y un gas propelente. Una preparación de este tipo contiene, por ejemplo, el ingrediente activo en una concentración de aproximadamente 0,1 a 10, en particular de aproximadamente 0,3 a 3% en peso.

La dosificación del ingrediente activo de la fórmula I a administrar, y la frecuencia de la administración, dependen del efecto deseado, la potencia y duración de acción de los productos utilizados; adicionalmente, también de la naturaleza y gravedad del trastorno a tratar y del sexo, la edad, el peso y la respuesta individual del mamífero a tratar. En general, el doctor determinará la dosificación apropiada en función de la edad y el peso y de todos los restantes factores específicos del individuo a tratar.

Como promedio, la dosis diaria de un compuesto de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables para un paciente que pese aproximadamente 75 kg es

al menos 0,001 mg/kg, preferiblemente 1 mg/kg, hasta un máximo de 1000 mg/kg, preferiblemente 100 mg/kg, de peso corporal. Para episodios agudos del trastorno, por ejemplo inmediatamente después de sufrir un infarto de miocardio, pueden ser necesarias también dosis mayores y, en particular, más frecuentes, v.g. hasta 4 dosis simples al día. Pueden ser necesarios hasta 2000 mg al día, en particular en el caso de administración i.v., por ejemplo para un paciente con infarto en la unidad de cuidados intensivos, y los compuestos de la invención pueden administrarse por infusión.

Los ejemplos siguientes ilustran composiciones de acuerdo con la invención:

EJEMPLO A

Se preparan cápsulas de gel que contienen una dosis de 50 mg de producto activo, que tienen la composición siguiente, de acuerdo con la técnica usual:

– Compuesto de la fórmula I	50 mg
– Celulosa.....	18 mg
– Lactosa.....	55 mg
– Sílice coloidal.....	1 mg
– Carboximetil–almidón sódico.....	10 mg
– Talco.....	10 mg
– Estearato de magnesio.....	1 mg

EJEMPLO B

Se preparan tabletas que contienen una dosis de 50 mg del producto activo, que tienen la composición siguiente, de acuerdo con la técnica usual:

– Compuesto de la fórmula I.....	50 mg
– Lactosa.....	104 mg
– Celulosa.....	40 mg
– Polividona.....	10 mg
– Carboximetil–almidón sódico.....	22 mg
– Talco.....	10 mg
– Estearato de magnesio.....	2 mg
– Sílice coloidal.....	2 mg

- Mezcla de hidroximetilcelulosa, glicerol y óxido de titanio (72/3,5/24,5) c.s. 1 tableta acabada recubierta con película con un peso de 245 mg

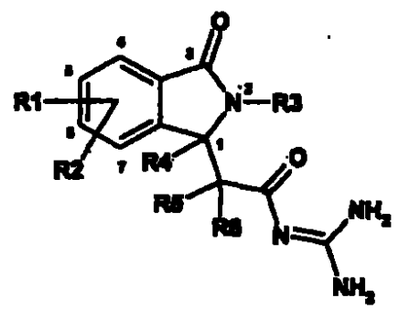
EJEMPLO C

Se prepara una solución inyectable que comprende 10 mg de producto activo, que tiene la composición siguiente:

– Compuesto de la fórmula I.....	10 mg
– Ácido benzoico.....	80 mg
– Alcohol bencílico.....	0,06 ml
– Benzoato de sodio.....	80 mg
– Etanol de 95%.....	0,4 ml
– Hidróxido de sodio.....	24 mg
– Propilenglicol.....	1,6 ml
- Agua.....	c.s. 4 ml

REIVINDICACIONES

1.– Compuestos de la fórmula I



(I)

en la cual

R1 y R2

son, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, alquenilo que tiene 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, alquinilo que tiene 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, arilo, heteroarilo, F, Cl, Br, I, NO_2, NH_2, alquilamino que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, NRaRb, alquilcarbonilamino que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, OH, alcoxi que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, $S(O)_nR7$, CO_2H, alcoxicarbonilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, alquilcarbonilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, $CONH_2$, CONRaRb, CN, polifluoroalquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, polifluoroalcoxi que tiene 1, 2 ó 3 átomos de carbono o SO_3H;

estando sustituidos opcionalmente a su vez R1 y R2 por un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;

n es cero, 1 ó 2;

R3 es hidrógeno, arilo, heteroarilo, un grupo del tipo Alk–R8 o cicloalquilo que tiene 3, 4, 5, 6, 7 ó 8 átomos de carbono;

en el cual cicloalquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo F, Cl, Br o I,

Alk es alquilo que tiene 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos de carbono en una cadena lineal o ramificada,

R8 es hidrógeno, cicloalquilo que tiene 3, 4, 5, 6, 7 ó 8 átomos de carbono, polifluoroalquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, arilo, heteroarilo, OH, alcoxi que tiene 1, 2, 3 ó 4

átomos de carbono, CO_2H, $CONH_2$, CONRaRb, NH_2, alquilamino que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono o NRaRb;

R4, R5 y R6

son, independientemente unos de otros, hidrógeno o un alquilo lineal o ramificado que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;

R7 es un alquilo lineal o ramificado que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;

Ra y Rb

se definen, independientemente uno de otro, como R7, o, alternativamente Ra y Rb forman, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un heterociclo de 5 ó 6 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado de O, S o N;

y mezclas racémicas, enantiómeros y diastereoisómeros de los mismos y mezclas de ellos, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables.

2.– Compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual

R1 y R2

son, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, F, Cl, Br, I, NH_2, alquilamino que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, NRaRb, alquilcarbonilamino que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, OH, alcoxi que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, CO_2H, alcoxicarbonilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, polifluoroalquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, polifluoroalcoxi que tiene 1, 2 ó 3 átomos de carbono, o SO_3H,

estando sustituidos R1 y R2 opcionalmente a su vez con un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;

R3 es un grupo del tipo Alk–R8 o cicloalquilo que tiene 3, 4, 5, 6, 7 ó 8 átomos de carbono,

en el cual cicloalquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo F, Cl o Br,

Alk es un alquilo que tiene 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos de carbono en una cadena lineal o ramificada,

R8 es hidrógeno, cicloalquilo que tiene 3, 4, 5, 6, 7 ó 8 átomos de carbono, polifluoroalquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, arilo o heteroarilo;

R4, R5 y R6

son, independientemente unos de otros, hidrógeno o un alquilo lineal o ramificado que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;

Ra y Rb

son, independientemente uno de otro, un alquilo lineal o ramificado que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, o Ra y Rb forman, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un heterociclo de 5 ó 6 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado de O, S y N;

y mezclas racémicas, enantiómeros y diastereoisómeros de los mismos y sus mezclas, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables.

3.– Compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en la cual

R1 y R2

son, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, F, Cl, Br, I, OH, alcoxi que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, polifluoroalquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono o polifluoroalcoxi que tiene 1, 2 ó 3 átomos de carbono,

estando sustituidos R1 y R2 opcionalmente a su vez con un alquilo lineal o ramificado que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;

R3 es un grupo del tipo Alk–R8 o cicloalquilo que tiene 3, 4, 5, 6, 7 ó 8 átomos de carbono,

en el cual cicloalquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo F o Cl,

Alk es un alquilo que tiene 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos de carbono en una cadena lineal o ramificada,

R8 es hidrógeno, cicloalquilo que tiene 3, 4, 5, 6, 7 ó 8 átomos de carbono o polifluoroalquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;

R4, R5 y R6

son, independientemente unos de otros, hidrógeno o un alquilo lineal o ramificado que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;

y mezclas racémicas, enantiómeros y diastereoisómeros de los mismos y sus mezclas, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables.

4.– Un compuesto de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se selecciona de:

N–[2–(2–isobutil–3–oxo–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il)–2–metilpropionil]guanidina,

N-[2-(2-ciclopropilmetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)-2-metilpropionil]guanidina,
N-[(3-oxo-2-(3,3,3-trifluoropropil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(3-oxo-2-(4,4,4-trifluorobutil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(2-isobutil-7-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(4-amino-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(5-amino-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(6-amino-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(7-amino-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(4-hidroxi-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(5-hidroxi-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(6-hidroxi-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(7-hidroxi-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(4,7-dicloro-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(4-fluoro-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(5-fluoro-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(6-fluoro-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(4,5-difluoro-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(6,7-difluoro-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(4-carboxi-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(5-carboxi-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(6-carboxi-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(7-carboxi-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(2-isobutil-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)-acetil]guanidina

y mezclas racémicas, enantiómeros y diastereoisómeros de los mismos, y sus mezclas, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables.

5.- Un compuesto de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se selecciona de:

N-[(2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(2-etil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(3-oxo-2-propil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[2-(3-oxo-2-propil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)propionil]guanidina,
N-[(2-isopropil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[2-(2-butil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)propionil]guanidina,

N-[(2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[2-(2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)propionil]guanidina,
N-[(2-ciclopropilmetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(2-bencil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(2-isobutil-4-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(2-isobutil-5-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(2-isobutil-6-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(5-terc-butil-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(6-terc-butil-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(2-isobutil-5-isopropoxi-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(5-cloro-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(6-cloro-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(5-cloro-2-ciclopropilmetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(6-cloro-2-ciclopropilmetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(5-cloro-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(6-cloro-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(5-cloro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoropropil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(6-cloro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoropropil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(5-cloro-3-oxo-2-(4,4,4-trifluorobutil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(6-cloro-3-oxo-2-(4,4,4-trifluorobutil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(5,6-dicloro-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(7-fluoro-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(4,7-difluoro-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(5-bromo-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(6-bromo-2-isobutil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(2-isobutil-3-oxo-5-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(2-isobutil-3-oxo-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,

N-[(2-ciclopropilmetil-3-oxo-5-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(2-ciclopropilmetil-3-oxo-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-5-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(3-oxo-5-trifluorometil-2-(3,3,3-trifluoropropil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(3-oxo-6-trifluorometil-2-(3,3,3-trifluoropropil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(3-oxo-2-(4,4,4-trifluorobutil)-5-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
N-[(3-oxo-2-(4,4,4-trifluorobutil)-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina,
ácido [1-(2-guanidino-1-metil-2-oxoetil)-3-oxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)acético,
N-[2-[3-oxo-2-(2-pirrolidin-1-iletil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]propionil]guanidina,
N-[2-(2-hidroxietil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)propionil]guanidina,
N-[2-[6-metanosulfonil-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]acetil}guanidina,
N-[2-(2-ciclopropilmetil-6-metanosulfonil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]-guanidinio,
N-[2-[5,6-difluoro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoropropil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]acetil}guanidina,
N-[2-[5,6-dicloro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoropropil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]acetil}guanidina,
N-[2-(5,6-dicloro-2-ciclopropilmetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]acetil}guanidina,
N-[2-(5,6-dicloro-2-ciclopropil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]acetil}guanidina,
N-[2-[5,6-dicloro-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]acetil}guanidina,
N-[2-[5,6-difluoro-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]acetil}guanidina,

y mezclas racémicas, enantiómeros y diastereoisómeros de los mismos, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables.

6.– Un compuesto de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se selecciona de:

(R)–N–{2–[6–metanosulfonil–3–oxo–2–(2,2,2–trifluoro–etil)–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il]–acetil}–guanidina,

(S)–N–{2–[6–metanosulfonil–3–oxo–2–(2,2,2–trifluoro–etil)–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il]–acetil}–guanidina,

(R)–N–[2–(2–ciclopropilmetil–3–oxo–6–trifluorometil)–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il]–acetil}–guanidina,

(S)–N–[2–(2–ciclopropilmetil–3–oxo–6–trifluorometil)–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il]–acetil}–guanidina,

(R)–N–{2–[5,6–difluoro–3–oxo–2–(3,3,3–trifluoro–propil)–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il]–acetil}–guanidina,

(S)–N–{2–[5,6–difluoro–3–oxo–2–(3,3,3–trifluoro–propil)–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il]–acetil}–guanidina,

(R)–N–{2–[5,6–dicloro–3–oxo–2–(3,3,3–trifluoro–propil)–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il]–acetil}–guanidina,

(S)–N–{2–[5,6–dicloro–3–oxo–2–(3,3,3–trifluoro–propil)–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il]–acetil}–guanidina,

(R)–N–[2–(5,6–dicloro–2–ciclopropilmetil–3–oxo–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il]–acetil}–guanidina,

(S)–N–[2–(5,6–dicloro–2–ciclopropilmetil–3–oxo–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il]–acetil}–guanidina,

(R)–N–[2–(5,6–dicloro–2–ciclopropil–3–oxo–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il]–acetil}–guanidina,

(S)–N–[2–(5,6–dicloro–2–ciclopropil–3–oxo–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il]–acetil}–guanidina,

(R)–N–{2–[5,6–dicloro–3–oxo–2–(2,2,2–trifluoro–etil)–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il]–acetil}–guanidina,

(S)–N–{2–[5,6–dicloro–3–oxo–2–(2,2,2–trifluoro–etil)–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il]–acetil}–guanidina,

(R)–N–{2–[3–oxo–2–(2,2,2–trifluoro–etil)–6–trifluorometil–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il]–acetil}–guanidina,

(S)-N-{2-[3-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina,

(R)-N-{2-[3-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-5-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina,

(S)-N-{2-[3-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-5-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina,

(R)-N-[2-(6-cloro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoropropil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina,

(S)-N-[2-(6-cloro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoropropil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina,

(R)-N-[2-(5-cloro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoropropil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina,

(S)-N-[2-(5-cloro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoropropil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina,

(R)-N-{2-[3-oxo-6-trifluorometil-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina,

(S)-N-{2-[3-oxo-6-trifluorometil-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina,

(R)-N-{2-[3-oxo-5-trifluorometil-2-(3,3,3-trifluoropropil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina,

(S)-N-{2-[3-oxo-5-trifluorometil-2-(3,3,3-trifluoropropil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina,

(R)-N-{2-[6-cloro-3-oxo-2-(4,4,4-trifluoro-butil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina,

(S)-N-{2-[6-cloro-3-oxo-2-(4,4,4-trifluoro-butil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina,

(R)-N-{2-[5-cloro-3-oxo-2-(4,4,4-trifluoro-butil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina,

(S)-N-{2-[5-cloro-3-oxo-2-(4,4,4-trifluoro-butil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina,

(R)-N-[2-(6-cloro-2-ciclopropilmetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina,

(S)-N-[2-(6-cloro-2-ciclopropilmetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina,

(R)-N-[2-(5-cloro-2-ciclopropilmetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina,

(S)-N-[2-(5-cloro-2-ciclopropilmetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina.

7.- Un compuesto de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 6 para uso como medicamento.

8.- Una composición farmacéutica para uso humano, veterinario y/o fitoprotector que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 6, junto con un medio farmacéuticamente aceptable.

9.- Una composición farmacéutica para uso humano, veterinario, y/o fitoprotector que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 6, junto con un medio farmacéuticamente aceptable en combinación con otros ingredientes farmacológicamente activos o medicamentos.

10.- El uso de un compuesto de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 6 para producir un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de un daño agudo o crónico, trastornos o secuelas indirectas de órganos y tejidos causados por sucesos isquémicos o de reperfusión, para el tratamiento o la profilaxis de las arritmias, de la fibrilación cardiaca ventricular amenazante para la vida, del infarto de miocardio, de la angina de pecho, para el tratamiento o la profilaxis de estados isquémicos del corazón, de estados isquémicos del sistema nervioso periférico y central o de accidente cerebrovascular agudo o de estados isquémicos de órganos y tejidos periféricos, para el tratamiento o la profilaxis de estados de choque, por ejemplo choque alérgico, choque cardiogénico, choque hipovolémico o choque bacteriano, de enfermedades en las cuales la proliferación celular representa una causa primaria o secundaria, de cáncer, de metástasis, de hipertrofia prostática y de hiperplasia prostática, de ateroesclerosis o de perturbaciones del metabolismo de los lípidos, de presión sanguínea alta, en particular hipertensión esencial, de trastornos del sistema nervioso central, especialmente de trastornos resultantes de hiperexcitabilidad del CNS, tales como epilepsia o convulsiones inducidas centralmente, o de trastornos del sistema nervioso central, especialmente de estados de ansiedad, depresiones o psicosis, para el tratamiento o la profilaxis de diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM) o daño tardío como consecuencia de diabetes, de trombosis, de trastornos resultantes de disfunción

endotelial, de claudicación intermitente, para el tratamiento o la profilaxis de trastornos fibróticos de órganos internos, trastornos fibróticos del hígado, trastornos fibróticos del riñón, trastornos fibróticos de vasos, trastornos fibróticos del pulmón y trastornos fibróticos del corazón, para el tratamiento o la profilaxis de la insuficiencia cardiaca o de la insuficiencia cardiaca congestiva, de trastornos inflamatorios agudos o crónicos, de trastornos causados por protozoos, de la malaria y de la coccidiosis en las aves de corral, y para uso en operaciones quirúrgicas y trasplantes de órganos, para conservación y almacenamiento de los trasplantes para procedimientos quirúrgicos, para prevención del cambio tisular relacionado con la edad, para producción de un medicamento dirigido contra el envejecimiento o para la prolongación de la vida, para el tratamiento y la reducción de los efectos cardiotóxicos en la tirotoxicosis o para la producción de un adyuvante de diagnóstico.

11.- El uso de un compuesto de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 6, en combinación con otros medicamentos o ingredientes activos para producir un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de un daño agudo o crónico, trastornos o secuelas indirectas de órganos y tejidos causados por sucesos isquémicos o de reperfusión, para el tratamiento o la profilaxis de las arritmias, de la fibrilación cardiaca ventricular amenazante para la vida, del infarto de miocardio, de la angina de pecho, para el tratamiento o la profilaxis de estados isquémicos del corazón, de estados isquémicos del sistema nervioso periférico y central o de accidente cerebrovascular agudo o de estados isquémicos de órganos y tejidos periféricos, para el tratamiento o la profilaxis de estados de choque, por ejemplo choque alérgico, choque cardiogénico, choque hipovolémico o choque bacteriano, de enfermedades en las cuales la proliferación celular representa una causa primaria o secundaria, de cáncer, de metástasis, de hipertrofia prostática y de hiperplasia prostática, de ateroesclerosis o de perturbaciones del metabolismo de los lípidos, de presión sanguínea alta, en particular hipertensión esencial, de trastornos del sistema nervioso central, especialmente de trastornos resultantes de hiperexcitabilidad del CNS, tales como epilepsia o convulsiones inducidas centralmente, o de trastornos del sistema nervioso central, especialmente de estados de ansiedad, depresiones o psicosis, para el tratamiento o la profilaxis de diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM) o daño tardío como consecuencia de diabetes, de trombosis, de trastornos resultantes de disfunción endotelial, de claudicación intermitente, para el tratamiento o la profilaxis de trastornos fibróticos de órganos internos, trastornos fibróticos del hígado, trastornos fibróticos del

riñón, trastornos fibróticos de vasos, trastornos fibróticos del pulmón y trastornos fibróticos del corazón, para el tratamiento o la profilaxis de la insuficiencia cardiaca o de la insuficiencia cardiaca congestiva, de trastornos inflamatorios agudos o crónicos, de trastornos causados por protozoos, de la malaria y de la coccidiosis en las aves de corral, y para uso en operaciones quirúrgicas y trasplantes de órganos, para conservación y almacenamiento de los trasplantes para procedimientos quirúrgicos, para prevención del cambio tisular relacionado con la edad, para producción de un medicamento dirigido contra el envejecimiento o para la prolongación de la vida, para el tratamiento y la reducción de los efectos cardiotóxicos en la tirotoxicosis o para la producción de un adyuvante de diagnóstico.

12.– El uso de un compuesto de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 10, en combinación con medicamentos cardiotóxicos o citotóxicos o ingredientes activos para producir un medicamento con propiedades cardiotóxicas y citotóxicas reducidas.

13.– El uso de un compuesto de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, solo(s) o en combinación con otros medicamentos o ingredientes activos de acuerdo con la reivindicación 10 y/o 11 para producir un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de daño agudo o crónico, trastornos o secuelas indirectas de órganos y tejidos causados por sucesos isquémicos o de reperfusión.

14.– El uso de un compuesto de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, solo(s) o en combinación con otros medicamentos o ingredientes activos de acuerdo con la reivindicación 10 y/o 11 para producir un medicamento para el tratamiento de la fibrilación cardiaca ventricular amenazante para la vida.

15.– El uso de un compuesto de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, solo(s) o en combinación con otros medicamentos o ingredientes activos de acuerdo con la reivindicación 10 y/o 11 para producir un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de las metástasis.

16.– El uso de un compuesto de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, solo(s) o en combinación con otros medicamentos o ingredientes activos de acuerdo con la reivindicación 10 y/o 11 para producir un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de trastornos fibróticos del corazón, de la insuficiencia cardiaca o de la insuficiencia cardiaca congestiva.

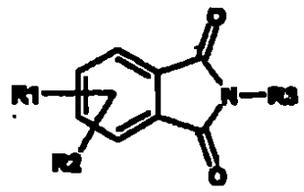
17.– El uso de un compuesto de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 6, solo(s) o en combinación con otros medicamentos o ingredientes activos para producir un

medicamento para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades que están relacionadas con NHE.

18.– El uso de un compuesto de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 6, solo(s) o en combinación con otros medicamentos o ingredientes activos para producir un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades que están relacionadas con NHE1.

19.– Un proceso para la preparación de los compuestos de la fórmula I como se define en una o más de las reivindicaciones 1 a 6, en el cual R4 y R6 son hidrógeno, caracterizado porque

a) un hidruro complejo se hace reaccionar con una ftalimida (de la fórmula II, en la que R1, R2 y R3 tienen la misma definición que en las reivindicaciones 1 a 6),



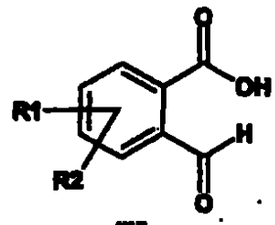
(II)

b) el producto obtenido se hace reaccionar luego con un alcoxicarbonilmetilenotrifenilfosforano en tolueno, o con un fosfonoacetato de trialquilo y una base,

c) el producto obtenido se hace reaccionar con cloruro de guanidinio y una base o con guanidina v.g., en un alcohol que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono.

20.– Un proceso para la preparación de los compuestos de la fórmula I como se define en una o más de las reivindicaciones 1 a 6, en la cual R4 y R6 son hidrógeno, caracterizado porque

a) un compuesto de la fórmula III (en la que R1 y R2 tienen la misma definición que en las reivindicaciones 1 a 6) se hace reaccionar con alcoxicarbonilmetilenotrifenil–fosforano en tolueno, o con un fosfonoacetato de trialquilo y una base



(III)

b) el producto obtenido se hace reaccionar con una amina de la fórmula $R3NH_2$ (teniendo R3 el mismo significado que se define en una o más de las reivindicaciones 1 a 6) y una carbodiimida

c) el producto obtenido se hace reaccionar con cloruro de guanidinio y una base o con guanidina v.g. en un alcohol que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono.

21.– Un proceso para la preparación de los compuestos de la fórmula I como se definen en una o más de las reivindicaciones 1 a 6, en la cual R4 es un grupo alquilo y R6 es un átomo de hidrógeno, caracterizado porque

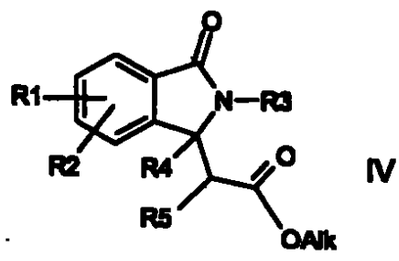
a) una ftalimida (de la fórmula II como se define en la reivindicación 19) se hace reaccionar con un haluro de alquilmagnesio o con un reactivo de alquil–litio en un éter

b) el producto obtenido se hace reaccionar luego con un alcoxicarbonilmetilenotrifenilfosforano en tolueno, o con 1–etoxi–1–trimetilsiloxietileno y un ácido de Lewis

c) el producto obtenido se hace reaccionar con cloruro de guanidinio y una base, o con guanidina v.g. en un alcohol que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono.

22.– Un proceso para la preparación de los compuestos de la fórmula I como se define en una o más de las reivindicaciones 1 a 6, en la cual R6 es un grupo alquilo, caracterizado porque

a) un compuesto de la fórmula IV (en la que R1 a R5 tienen las mismas definiciones que en las reivindicaciones 1 a 6), se hace reaccionar, en presencia de diisopropilamiduro de litio, con un R6–Hal, donde Hal es F, Cl, Br o I;



IV

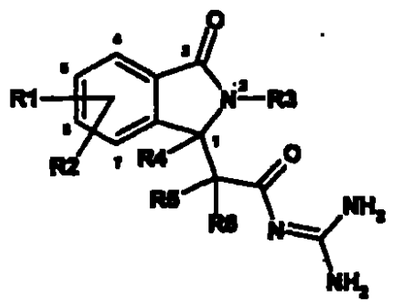
b) el producto obtenido se hace reaccionar con cloruro de guanidinio y una base o con guanidina, v.g. en un alcohol que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono.

5

RESUMEN

DERIVADOS DE ISOINDOLONA, PROCESO DE PREPARACIÓN Y COMPUESTOS INTERMEDIOS DE ESTE PROCESO, SU USO COMO MEDICAMENTOS, Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN

La presente invención se refiere a los nuevos derivados de isoindolona de la fórmula I



(I)

en la cual R1 a R6 tienen los significados indicados en las reivindicaciones. Los compuestos de la invención son adecuados como medicamentos antiarrítmicos con un componente cardioprotector para la profilaxis del infarto y el tratamiento del infarto y para el tratamiento de la angina de pecho. Dichos derivados inhiben también de manera preventiva los procesos patofisiológicos asociados con el desarrollo del daño inducido por isquemia, en particular en el desencadenamiento de arritmias cardiacas inducidas por isquemia y de la insuficiencia cardiaca.

Request for rectification of obvious errors

Please request that the pages 73, 74 and 75 of the description, on which, among others, the preparation of the compound of example 21 is described, will be replaced by the corresponding rectified sheets. Enclosed please find the rectified pages 73, 74 and 75 in English language corresponding to the original pages 73, 74 and 75 in the PCT application text as published. On rectified sheet 73, line 26 the following phrase has been added "[3-Oxo-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-5-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetic acid ethyl ester and". On rectified sheet 74, line 5 and on rectified sheet 75, line 5 the phrase "and 3-hydroxy-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-6-trifluoromethyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one" has been added.

Therefore, please amend the equivalent pages in the corresponding national phase application text and request in accordance with your national patent law that the rectification is authorized and the original pages (corresponding to the 73, 74 and 75 in the English text) are replaced by the rectified new pages, in which only the above-mentioned corrections should be made.

Arguments for rectification:

During the preparation of the application the above-mentioned phrases have been accidentally forgotten. It is obvious for a person skilled in the art that during the reduction of 2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-5-trifluoromethyl-isoindole-1,3-dione with KBH_4 (described in example 21 c), page 75) two regioisomers are formed, namely 3-hydroxy-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-5-trifluoromethyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one and 3-hydroxy-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-6-trifluoromethyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one. It is also obvious that the mixture of both regioisomers has been reacted in the following reaction step (described in example 21 b), page 74) as the reaction yields the corresponding regioisomeric products, namely [3-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-6-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetic acid ethyl ester and [3-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-5-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetic acid ethyl ester (cf. the detailed statements on page 74, line 24, to page 75, line 3, regarding the obtained regioisomers).

As the two regioisomers are the products of the reaction described in example 21 b), it is obvious that the title of example 21 b) on page 73, line 26, should have mirrored this. The rectified wordings in example 21 c) on page 75, line 5, and in example 21 b) on page 74, line 5, and page 73, line 26, correspond to the wordings in other examples in the application in which a similar situation in present, such as example 10 (cf. example 10 c) on page 46, line

31, and example 10 b) on page 46, line 8 and line 2) or example 15 (cf. example 15 c) on page 57, line 16, and example 15 b) on page 56, line 20 and line 14).

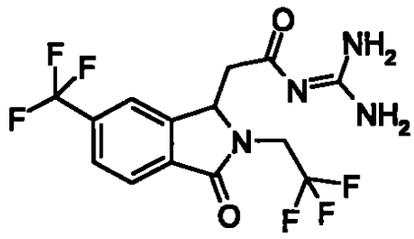
Further evidence that it was intended to use the wordings in examples 21 b) and 21 c) which are suggested as rectification, derives from the fact that the end product of example 21 is N-{2-[3-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-6-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]- acetyl}-guanidine which is clearly identified in example 21 a) by its name, its structural formula and its direct precursor [3-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-6-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetic acid ethyl ester specified on page 73, line 17. This 6-trifluoromethyl regiosiomer could obviously not have been prepared using 3-hydroxy-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-5-trifluoromethyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one. This, too, shows that we have obviously accidentally forgotten to mention the 6-trifluoromethyl regioisomer in example 21 c) on page 75, line 5, and in example 21 b) on page 74, line 5. Moreover, in examples 46 and 47 on pages 104 to 106, in which the chiral separation of the (R) and (S) enantiomers of the 6-trifluoromethyl regioisomer and the 5-trifluoromethyl regioisomer is described, it is specified that the 6-regioisomer is the compound of example 21 and that the 5-regioisomer employed in the chiral separation was synthesized analogously to example 21 using [3-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-5-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetic acid ethyl ester (example 21) as the starting material (cf. page 105, line 21). These statements substantiate that we intended to mention the 5-trifluoromethyl regioisomer in example 21 b) on page 73, line 26.

The discrepancies in the preparation of example 21 are consequently obvious, and just so it is obvious that nothing else could have been intended during preparation of the present application than what is offered as rectification.

the region of 20°C for 16 hours. The reaction mixture is concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C. The residue is taken up in dichloromethane and washed twice with saturated aqueous sodium bicarbonate solution. The organic phase is separated out after settling has taken place, dried over magnesium sulphate, filtered and then concentrated to dryness under reduced pressure (2 kPa) at a temperature in the region of 40°C. 6.0 g of N-isobutyl-3-methylphthalimide are thus obtained in the form of a caramel-coloured oil, Rf = 0.76 (thin layer chromatography on silica gel, eluent: dichloromethane).

Example 21:

a) N-{2-[3-Oxo-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-6-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidine



1.24 g guanidinium hydrochloride and 1.21 g of KOtBu were suspended using 30 ml of DMF(anhydrous) and stirred for 30 minutes at ambient temperature. Then, a solution of 0.8 g of [3-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-6-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetic acid ethyl ester in 5 ml of DMF(anhydrous) were added and the mixture was stirred for 17 h at ambient temperature. The mixture was then poured into 100 ml of water and the pH was adjusted to pH = 8 using aqueous HCl-solution. The aqueous layer was extracted three times using 100 ml of EA each. The organic layer was dried over $MgSO_4$ and the solvent was removed in vacuo. Chromatography on silica gel using EA/MeOH 3:1 yielded 0.56 g of an amorphous solid (R_f (EA/MeOH 3:1) = 0.45, MS (ES+) : 383 $(M+1)^+$).

b) [3-Oxo-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-5-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetic acid ethyl ester and [3-Oxo-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-6-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetic acid ethyl ester

0.84 g of NaH were suspended using 60 ml of DME(anhydrous) and 4.5 ml of (diethoxy-phosphoryl)-acetic acid ethyl ester added at a temperature between 10°C and 25°C. The mixture was stirred at ambient temperature for 30 minutes followed by addition of a solution of 4.2 g of 3-hydroxy-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-5-trifluoromethyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one and 3-hydroxy-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-6-trifluoromethyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one in 20 ml DME(anhydrous). The reaction mixture was refluxed for 1 h, then cooled to ambient temperature. 100 ml of EA were then added and the mixture washed twice using 200 ml of a semisaturated aqueous $NaHCO_3$-solution. The organic layer was dried over $MgSO_4$ and the solvent was removed in vacuo. Chromatography was performed on Merck Lichrospher RP18, 10µm, 50*250 mm. Conditions as follows:

flow 150 ml/minute
eluent A: water + 2% TFA
eluent B: acetonitrile

Minute 00: 90% A, 10% B
Minute 04: 90% A, 10% B
Minute 24: 25% A, 75% B
Minute 25: 5% A, 95% B
Minute 30: 5% A, 95% B
Minute 31: 90% A, 10% B
Minute 35: 90% A, 10% B

Yield was 3.3 g of a mixture of regioisomeric [3-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-6-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetic acid ethyl ester and [3-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-5-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetic acid ethyl ester. Chromatography on silica gel using DIP yielded

0.8 g of [3-Oxo-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-6-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetic acid ethyl ester as a colourless oil (R_f (DIP) = 0.37, MS (ES+) : 370 $(M+1)^+$).

and 0.63 g of [3-Oxo-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-5-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetic acid ethyl ester as a colourless oil (R_f (DIP) = 0.30, MS (ES+) : 370 $(M+1)^+$).

c) 3-Hydroxy-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-5-trifluoromethyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one and 3-Hydroxy-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-6-trifluoromethyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one

5.5 g of 2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-5-trifluoromethyl-isoindole-1,3-dione were dissolved using 150 ml MeOH(anhydrous) and 1.0 g of KBH_4 added at ambient temperature. The mixture was left at ambient temperature for 16 h, cooled to 0°C and poured into 100 ml of water at 0°C. The methanol was removed in vacuo. The aqueous layer was extracted three times using 100 ml of CH_2Cl_2 each. The organic layer was dried over $MgSO_4$ and the solvent was removed in vacuo to yield 4.2 g of a viscous oil (R_f (DIP) = 0.37, MS (DCI) : 300 $(M+1)^+$).

d) 2-(2,2,2-Trifluoro-ethyl)-5-trifluoromethyl-isoindole-1,3-dione

5.0 g of 5-trifluoromethyl-isobenzofuran-1,3-dione were dissolved using 50 ml of toluene(anhydrous) and 4.6 g of 2,2,2-trifluoro-ethylamine added. The mixture was left at ambient temperature for 16 h. 50 mg of toluene-4-sulfonic acid were then added and the mixure was refluxed for 5 h. 200 ml of EA were added and the mixture was washed twice using 50 ml of a 10% aqueous Na_2CO_3-solution. The organic layer was dried over $MgSO_4$ and the solvent was removed in vacuo to yield 5.5 g of a viscous oil (R_f (DIP) = 0.57; MS (EI) : 298 $(M+1)^+$).

e) 5-Trifluoromethyl-isobenzofuran-1,3-dione

25,0 g of 4-trifluoromethyl-phthalic acid were dissolved in 50 ml of HOAc and 15,1 ml of acetic anhydride added. The mixture was refluxed for 6 h. The solvent was then removed in vacuo. The residue was treated three times with 50 ml of toluene each followed by the removal of the solvent in vacuo. Yield 23.1 g of a colourless oil (R_f (CH_2Cl_2) = 0.60).

acuosa de HCl. La capa acuosa se extrajo tres veces utilizando 100 ml DEA cada vez. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía sobre gel de sílice utilizando EA/MeOH 3:1 proporcionó 0,56 g de un sólido amorfo (R_f (EA/MeOH 3:1) = 0,45, MS (ES+): 383 $(M+1)^+$).

b) Ácido [3–oxo–2–(2,2,2–trifluoro–etil)–6–trifluorometil–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il)–acético, éster etílico y éster etílico de ácido [3–oxo–2–(2,2,2–trifluoro–etil)–6–trifluorometil–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il)–acético

Se suspendieron 0,84 g de NaH utilizando 60 ml de DME (anhidro) y se añadieron 4,5 ml de éster etílico del ácido (dietoxi–fosforil)–acético a una temperatura comprendida entre 10°C y 25°C. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos, seguido por adición de una solución de 4,2 g de 3–hidroxi–2–(2,2,2–trifluoro–etil)–5–trifluorometil–2,3–dihidro–isoindol–1–ona y 3–hidroxi–2–(2,2,2–trifluoro–etil)–6–trifluorometil–2,3–dihidro–isoindol–1–ona en 20 ml de DME (anhidro). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora, y se enfrió luego a la temperatura ambiente. Se añadieron después 100 ml DEA y la mezcla se lavó dos veces utilizando 200 ml de una solución acuosa semisaturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y el disolvente se eliminó a vacío. Se llevó a cabo una cromatografía sobre Merck Lichrospher RP18, 10 µm, 50*250 mm. Las condiciones fueron las siguientes:

Caudal: 150 ml/minuto
Eluyente A: agua + TFA al 2%
Eluyente B: acetonitrilo
Minuto 00: 90% A, 10% B
Minuto 04: 90% A, 10% B
Minuto 24: 25% A, 75% B
Minuto 25: 5% A, 95% B
Minuto 30: 5% A, 95% B
Minuto 31: 90% A, 10% B
Minuto 35: 90% A, 10% B

Se obtuvo un rendimiento de 3,3 g de una mezcla de regioisómeros éster etílico del ácido [3–oxo–2–(2,2,2–trifluoro–etil)–6–trifluorometil–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il]–acético y éster etílico del ácido [3–oxo–2–(2,2,2–trifluoro–etil)–5–trifluorometil–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il]–acético. La cromatografía sobre gel de sílice utilizando DIP proporcionó 0,8 g de éster etílico del ácido [3–oxo–2–(2,2,2–trifluoro–etil)–6–trifluorometil–2,3–dihidro–1H–isoindol–1–il]–acético como un aceite incoloro (R_f (DIP)

= 0,37, MS (ES+) = 370 $(M+1)^+$) y 0,63 g de éster etílico del ácido [3-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-5-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acético como un aceite incoloro (R_f (DIP) = 0,30, MS (ES+): 370 $(M+1)^+$).

c) 3-Hidroxi-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-5-trifluorometil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y 3-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-6-trifluorometil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

Se disolvieron 5,5 g de 2-(2,2,2-trifluoro-etil)-5-trifluorometil-isoindol-1,3-diona utilizando 150 ml de MeOH (anhidro) y se añadieron 1,0 g de KBH_4 a la temperatura ambiente. La mezcla se dejó a la temperatura ambiente durante 16 h, se enfrió a 0°C y se vertió en 100 ml de agua a 0°C. Se separó el metanol a vacío. La capa acuosa se extrajo 3 veces utilizando 100 ml de CH_2Cl_2 cada vez. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y el disolvente se eliminó a vacío para dar 4,2 g de un aceite viscoso (R_f (DIP) = 0,37, MS (DCI): 300 $(M+1)^+$).

d) 2-(2,2,2-Trifluoro-etil)-5-trifluorometil-isoindol-1,3-diona

Se disolvieron 5,0 g de 5-trifluorometil-isobenzofuran-1,3-diona utilizando 50 ml de tolueno (anhidro) y se añadieron 4,6 g de 2,2,2-trifluoro-etilamina. La mezcla se dejó a la temperatura ambiente durante 16 h. Se añadieron luego 50 mg de ácido tolueno-4-sulfónico y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 h. Se añadieron 200 ml DEA y la mezcla se lavó dos veces utilizando 50 ml de una solución acuosa al 10% de Na_2CO_3. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y el disolvente se elimnó a vacío para dar 5,5 g de un aceite viscoso (R_f (DIP) = 0,57; MS (EI): 298 $(M+1)^+$).

e) 5-Trifluorometil-isobenzofuran-1,3-diona

Se disolvieron 25,0 g de ácido 4-trifluorometil-ftálico en 50 ml de HOAc y se añadieron 15,1 ml de anhidrido acético. La mezcla se calentó a reflujo durante 6 h. Se eliminó luego el disolvente a vacío. El residuo se trató 3 veces con 50 ml de tolueno cada vez seguido por la eliminación del disolvente a vacío. Rendimiento, 23,1 g de un aceite incoloro (R_f (CH_2Cl_2) = 0,60).

Ejemplo 22:

N-[2-(3-Oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetil]guanidina

56525 221

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present International application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

PCT/EP 03/05279
International Application No.

20 MAY 2003 (20.05.2003)
International Filing Date

EUROPEAN PATENT OFFICE
PCT INTERNATIONAL APPLICATION
Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference *(if desired) (12 characters maximum)* DEAV2002/0092

Box No. I TITLE OF INVENTION

Isoindolone derivatives, preparation process and intermediates of this process, their use as medicaments, and pharmaceutical compositions comprising them

Box No. II APPLICANT ☐ This person is also inventor

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

Aventis Pharma Deutschland GmbH
Brüningstraße 50
65929 Frankfurt
Germany

Telephone No. (069) 305-13891
Facsimile No. (069) 357175
Teleprinter No.
Applicant's registration No. with the Office

State *(that is, country)* of nationality: DE

State *(that is, country)* of residence: DE

This person is applicant for the purposes of: ☒ all designated states ☐ all designated states except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the states indicated in the Supplement Box

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

KLEEMANN, Heinz-Werner
Mainstraße 29
65474 Bischofsheim
GERMANY

This person is:
☐ applicant only
☐ applicant and inventor
☒ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office

State *(that is, country)* of nationality: DE

State *(that is, country)* of residence: DE

A R. AAF

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated states ☐ all designated states except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the states indicated in the Supplement Box

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as: ☐ agent ☐ common representative

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

Aventis Pharma Deutschland GmbH
Patent- und Lizenzabteilung
Industriepark Höchst, Geb. K 801
65926 Frankfurt
GERMANY

Telephone No. (069) 305-13891
Facsimile No. (069) 357175
Teleprinter No.
Agent's registration No. with the Office

☒ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

A RO/EP
AA RO/EP

HOFMEISTER, Armin
Pfaugasse 16
55276 Oppenheim
GERMANY

This person is:

- ☐ applicant only
- ☐ applicant and inventor
- ☒ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office

State (*that is, country*) of nationality: DE A

State (*that is, country*) of residence: DE AA

This person is applicant for the purposes of: ☐ All designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

A RO/EP
AA RO/EP

CARRY, Jean-Christophe
41, rue du Dauphine
94100 Saint Maur des Fosses
FRANCE

This person is:

- ☐ applicant only
- ☐ applicant and inventor
- ☒ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office

State (*that is, country*) of nationality: FR A

State (*that is, country*) of residence: FR AA

This person is applicant for the purposes of: ☐ All designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

RO/FR A
AA RO/EP

MIGNANI, Serge
14 avenue de Robinson
92290 Chatenay-Malabry
FRANCE

This person is:

- ☐ applicant only
- ☐ applicant and inventor
- ☒ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office

State (*that is, country*) of nationality: FR A

State (*that is, country*) of residence: FR A A

This person is applicant for the purposes of: ☐ All designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

A RO/EP
AA RO/EP

BIGOT, Antony
Centre de recherche de Paris
Site de Vitry-Alfortville
13, quai Jules Guesde
94400 Vitry-sur-Seine
FRANCE

This person is:

- ☐ applicant only
- ☐ applicant and inventor
- ☒ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office

State (*that is, country*) of nationality: FR A

State (*that is, country*) of residence: FR A A

This person is applicant for the purposes of: ☐ All designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

RONAN, Baptiste
15 allée des Noisetiers
92140 Clamart
FRANCE

A RoICP

AA RoICP

This person is:

- ☐ applicant only
- ☐ applicant and inventor
- ☒ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office

State (*that is, country*) of nationality: FR A

State (*that is, country*) of residence: FR AA

This person is applicant for the purposes of: ☐ All designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

---

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

This person is:

- ☐ applicant only
- ☐ applicant and inventor
- ☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office

State (*that is, country*) of nationality:

State (*that is, country*) of residence:

This person is applicant for the purposes of: ☐ All designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

---

This person is:

- ☐ applicant only
- ☐ applicant and inventor
- ☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office

State (*that is, country*) of nationality:

State (*that is, country*) of residence:

This person is applicant for the purposes of: ☐ All designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

---

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

This person is:

- ☐ applicant only
- ☐ applicant and inventor
- ☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office

State (*that is, country*) of nationality:

State (*that is, country*) of residence:

This person is applicant for the purposes of: ☐ All designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

---

☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.

Box No. V DESIGNATION OF STATES *Mark the applicable check-boxes below; at least one must be marked.*

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a):

Regional Patent

☒ **AP** **ARIPO Patent:** GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZM Zambia, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT *(if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)* .....

☒ **EA** **Eurasian Patent:** AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT

☒ **EP** **European Patent:** AT Austria, BE Belgium, BG Bulgaria, CH & LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, CZ Czech Republic, DE Germany, DK Denmark, EE Estonia, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, SI Slovenia, SK Slovakia, TR Turkey, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT

☒ **OA** **OAPI Patent:** BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GQ Equatorial Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT *(if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)* .....

National Patent *(if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)*:

☒ AE United Arab Emirates	☒ GM Gambia	☒ NZ New Zealand
☒ AG Antigua and Barbuda	☒ HR Croatia	☒ OM Oman
☒ AL Albania	☒ HU Hungary	☒ PH Philippines
☒ AM Armenia	☒ ID Indonesia	☒ PL Poland
☒ AT Austria	☒ IL Israel	☒ PT Portugal
☒ AU Australia	☒ IN India	☒ RO Romania
☒ AZ Azerbaijan	☒ IS Iceland	☒ RU Russian Federation
☒ BA Bosnia and Herzegovina	☒ JP Japan	
☒ BB Barbados	☒ KE Kenya	☒ SC Seychelles
☒ BG Bulgaria	☒ KG Kyrgyzstan	☒ SD Sudan
☒ BR Brazil	☒ KP Democratic People's Republic of Korea	☒ SE Sweden
☒ BY Belarus		☒ SG Singapore
☒ BZ Belize	☒ KR Republic of Korea	☒ SK Slovakia
☒ CA Canada	☒ KZ Kazakhstan	☒ SL Sierra Leone
☒ CH & LI Switzerland and Liechtenstein	☒ LC Saint Lucia	☒ TJ Tajikistan
☒ CN China	☒ LK Sri Lanka	☒ TM Turkmenistan
☒ CO Colombia	☒ LR Liberia	☒ TN Tunisia
☒ CR Costa Rica	☒ LS Lesotho	☒ TR Turkey
☒ CU Cuba	☒ LT Lithuania	☒ TT Trinidad and Tobago
☒ CZ Czech Republic	☒ LU Luxembourg	
☒ DE Germany	☒ LV Latvia	☒ TZ United Republic of Tanzania
☒ DK Denmark	☒ MA Morocco	☒ UA Ukraine
☒ DM Dominica	☒ MD Republic of Moldova	☒ UG Uganda
☒ DZ Algeria		☐ US United States of America
☒ EC Ecuador	☒ MG Madagascar	
☒ EE Estonia	☒ MK The former Yugoslav Republic of Macedonia	☒ UZ Uzbekistan
☒ ES Spain		☒ VC Saint Vincent and the Grenadines
☒ FI Finland	☒ MN Mongolia	☒ VN Viet Nam
☒ GB United Kingdom	☒ MW Malawi	☒ YU Yugoslavia
☒ GD Grenada	☒ MX Mexico	☒ ZA South Africa
☒ GE Georgia	☒ MZ Mozambique	☒ ZM Zambia
☒ GH Ghana	☒ NO Norway	☒ ZW Zimbabwe

Check-boxes below reserved for designating States which have become party to the PCT after issuance of this sheet:

☒ NI Nicaragua	☐	☐
☐	☐	☐

Precautionary Designation Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. *(Confirmation (including fees) must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)*

Box No. VI PRIORITY CLAIM

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

Filing Date of earlier application *(day/month/year)*	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		National application: country	Regional application:* regional office	International application: receiving office
Item(1) 3 June 2002 (03.06.2002)	0206783	FR		
Item(2)				
Item(3)				
Item(4)				
Item(5)				

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) *(only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of the present international application is the receiving Office)* identified above as:

☐ all items ☐ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ item (4) ☐ item (5) ☐ other, see Supplemental box

** Where the earlier application is an ARIPO application, it is mandatory to indicate in the Supplemental Box at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii).* .....

.....

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA) *(If two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):*

ISA / .....

Request to use results of earlier search; reference to that search *(If an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):*
Date *(day/month/year):* Number: Country (or regional Office):

Box No. VIII DECLARATIONS

The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):		Number of declarations
☐ Box No. VIII (i)	Declaration as to identify of the inventor :	
☐ Box No. VIII (ii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and to be granted a patent :	
☐ Box No. VIII (iii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application :	
☐ Box No. VIII (iv)	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) :	
☐ Box No. VIII (v)	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty :	

Box No. VIII CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING

This international application contains:

(a) In paper form, the following number of sheets:

request (including declaration sheets):	: 6
description (excluding sequence listings and/or tables related thereto)	: 122
claims	: 14
abstract	: 1
drawings	:
Sub-total number of sheets:	: 143
sequence listings	:
tables related thereto	:
of description description *(actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (c) below)*	
Total number of sheets:	: 143

(b) ☐ Only in computer readable form (Section 801 (a)(i))
- (i) ☐ sequence listings
- (ii) ☐ tables related hereto

(c) ☐ also in computer readable form (Section 801 (a)(i))
- (i) ☐ sequence listings
- (ii) ☐ tables related hereto

Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the
- ☐ sequence listings: .....
- ☐ tables related hereto: .....

(additional copies to be indicated under items 9(ii) and/or 10(ii), in right column)

This international application is accompanied by the following item(s) *(mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item)*: — Number of items

1. ☒ fee calculation sheet :
2. ☐ separate signed power of attorney :
3. ☐ original general power of attorney :
4. ☐ copy of general power of attorney reference number, if any: :
5. ☐ statement explaining lack of signature :
6. ☒ priority document(s) identified in Box No.VI as item(s): :
7. ☐ translation of international application into (language): :
8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material :
9. ☐ Sequence listing in computer readable form (indicate type and number of carriers) :
   - (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13*ter* only (and not as part of the international application) :
   - (ii) ☐ *(only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column)* additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13*ter* :
   - (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequences listing part mentioned in left column :
10. ☐ tables in computer readable form related to sequence listings (indicate type and number of carriers) :
    - (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application) :
    - (ii) ☐ *(only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the* purposes of international search under Section 802(b-quarter) :
    - (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column :
11. ☐ other *(specify)*:

Figure of the drawings which should accompany the abstract:

Language of filing of the international application: English

Box No. IX SIGNATURE OF APPLICANT OR AGENT

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request)

Aventis Pharma Deutschland GmbH

ppa. Dr. Weln — i. V. Kujath

ppa. Dr. Weln — I. V. Dr. Kujath

For receiving Office use only

1. Date of actual receipt of the purported international application: 20 MAY 2003 (20. 05. 03)
2. Drawings: ☐ received: ☐ not received:
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA/
6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid

For International Bureau use only

Date of receipt of the record copy by the International Bureau:

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

227

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
DEAV2002/0092		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/EP03/05279	20/05/2003	03/06/2002
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC		
A61K31/4035		
Applicant		
AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.

   ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

   These annexes consists of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

   I ☒ Basis of the report

   II ☐ Priority

   III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

   IV ☐ Lack of unity of invention

   V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

   VI ☐ Certain documents cited

   VII ☐ Certain defects in the international application

   VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand	Date of completion of this report
18/12/2003	29/01/2004
Name and mailing address of the IPEA/	Authorized officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	GELLIE B R Tel. (+49-89) 2399 2828

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) P20476 (October 2002)

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in the claims meets the criteria mentioned in Article 33 (1) PCT, i.e. it appears to be novel, to involve an inventive step and to be industrially applicable.

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Artículo 36 y Regla 70)
(Reporte Motivado de acuerdo con la Nota del Presidente de la EPO publicada en OJ11/2001)

Referencia de archivo del solicitante o agente
DEAV2002/0092

PARA ACCIÓN ADICIONAL Ver Notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Forma PCT/IPEA/416)

Solicitud internacional No. PCT/EP03/05279

Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 20.05.2003

Fecha de prioridad /día/mes/año) 03.06.2002

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o tanto clasificación nacional como IPC
A61K 31/4035

Solicitante
AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH y otros

1. Este reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Internacional de Examen Preliminar y es transmitida al solicitante de acuerdo con el Artículo 36.

2. Este REPORTE consiste de un total de 2 hojas, incluyendo esta hoja de cubierta
   Este reporte también está acompañado por ANEXOS, es decir, hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que ha sido corregidos y son la base para este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas bajo el PCT).

Estos anexos consisten de un total de hojas.

3. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

I	X	Base de la opinión
II		Prioridad
III		No establecimiento de opinión con respecto a novedad, paso inventivo y aplicabilidad industrial
IV		Falta de unidad de invención
V	X	Declaración con motivada bajo la Regla 66.2(a)(ii) con respecto a novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial: citaciones y explicaciones que soportan cada declaración
VI		Algunos documentos citados
VII		Algunos defectos en la solicitud internacional
VIII		Algunas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la solicitud 18.12.2003
Fecha de completado este reporte 29/01/2004

Nombre y dirección de envío de la autoridad de examen preliminar internacional
Oficina Europea de Patentes

D-80296 Munich
Tel. +49 89 2399 – o Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 – 4455

Funcionario autorizado
GELLIE B R
Teléfono No. (+49 89) 2399-2828

Forma PCT/IPEA/409 (Hoja de cubierta) P20476 (Octubre 2002)

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
Solicitud Internacional No. PCT/EP03/03279

I. Base del reporte

La base de este examen preliminar internacional es la solicitud tal como se presentó originalmente.

V. Declaración motivada bajo la Regla 66.2(a)(II) con respecto a la novedad, el paso inventivo o la aplicabilidad industrial

A la luz de los documentos citados en el reporte de búsqueda internacional, se considera que la invención tal como se ha definido en las reivindicaciones cumple con los criterios mencionados en el Artículo 33(1) PCT, es decir, parece ser novedosa, involucrar altura inventiva y ser industrialmente aplicable.

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING SUBMISSION OR TRANSMITTAL OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH
Patent- und Lizenzabteilung
Industriepark Höchst, Geb. K 801
65926 Frankfurt
Germany

Date of mailing (day/month/year) 17 July 2003 (17.07.03)	
Applicant's or agent's file reference DEAV2002/0092	**IMPORTANT NOTIFICATION**
International application No. PCT/EP03/05279	International filing date (day/month/year) 20 May 2003 (20.05.03)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 03 June 2002 (03.06.02)
Applicant AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH	

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).

2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.

3. An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
03 June 2002 (03.06.02)	0206783	FR	23 June 2003 (23.06.03)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338-7080

Authorized officer

Evelyne DURAND

Telephone No. (41-22) 338 8236

232

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04129497 00000000 Folios: 231
Fecha (AMD): 2004-11-30 15:31:31
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN ✓ MODELO DE UTILIDAD	( )	(✓)
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	( )	(✓)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	(✓)
- Descripción de la invención.	( )	(✓)
- Dibujos de ser estos pertinentes. X	( )	(✓)
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )
DISEÑO INDUSTRIAL ( )		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta	( )	( )
- la solicitud.		
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )
ESQUEMA DE TRAZADO ( )		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	( )	( )
- Datos de identificación del solcitante o de la persona que presenta La solicitud.	( )	( )
Representación gráfica del esquema de trazado	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas.	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )

Firma Responsable: Claudia M Neva

Fecha:

233
233

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO
Apoderado(a)
AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH

Oficio N° 11334

ASUNTO:

Radicación N°	04-120497
Solicitud internacional	PCT/EP03/05279
Fecha inicio fase nacional	03/01/2005
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,
10 DIC. 2004

202044

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Conmutador: 3 820340 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia