

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TITULO PROCESOS PARA LA PREPARACIÓN DE 2-(1-FENILETIL)-
ISUINDOLIN-1-ONA

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE CELGENE CORPORATION

DOMICILIO SUMMIT, NJ, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. SANTAFE DE BOGOTÀ, D.C. _____

**Industria y Comercio**
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-056781- -00000-0000

Fecha: 2012-04-04 14:17:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 76**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE**
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE

Nombre: CELGENE CORPORATION

Dirección: 86 Morris Avenue, Summit, NJ 07901,
Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

Lugar de Constitución: Estados Unidos de América.

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐Cual _____
Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

Dirección: Calle 70 A #4-41, Bogotá, Colombia.

Teléfono: 744-2200

Fax: 742-2200

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐Cual _____
Número 80.410.337 TP 57492En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial,
sírvasse indicar el número de radicación (del poder). _____

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: FRANK, Anthony, J.; MAN, Hon-Wah; GE, Chuangseng; SAINDAINE, Manohar.

Dirección: 139 Clover Hollow Road Easton, PA 18045 (US); 27 Grant Way Princeton, NJ 08540
(US); 9 Breckenridge Court Belle Mead, NJ 08502 (US); 20 Arbutus Way Monmouth Junction, NJ
08852, Estados Unidos de América (respectivamente).

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América (respectivamente).

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2010/052005

Fecha 08.10.2010

Publicación Internacional No. WO 2011/044479 A1

Fecha 14.04.2011

6 Título (54):

PROCESOS PARA LA PREPARACIÓN DE 2-(1-FENILETIL)-ISOINDOLIN-1-ONA

7 Clasificación Internacional (51): _____

8 Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒NO ☐

US

09.10.2009

61/250,421

9 Comprobante de pago No.

12-29124-12-29176-12-29163Fecha: 03 de abril de 2012

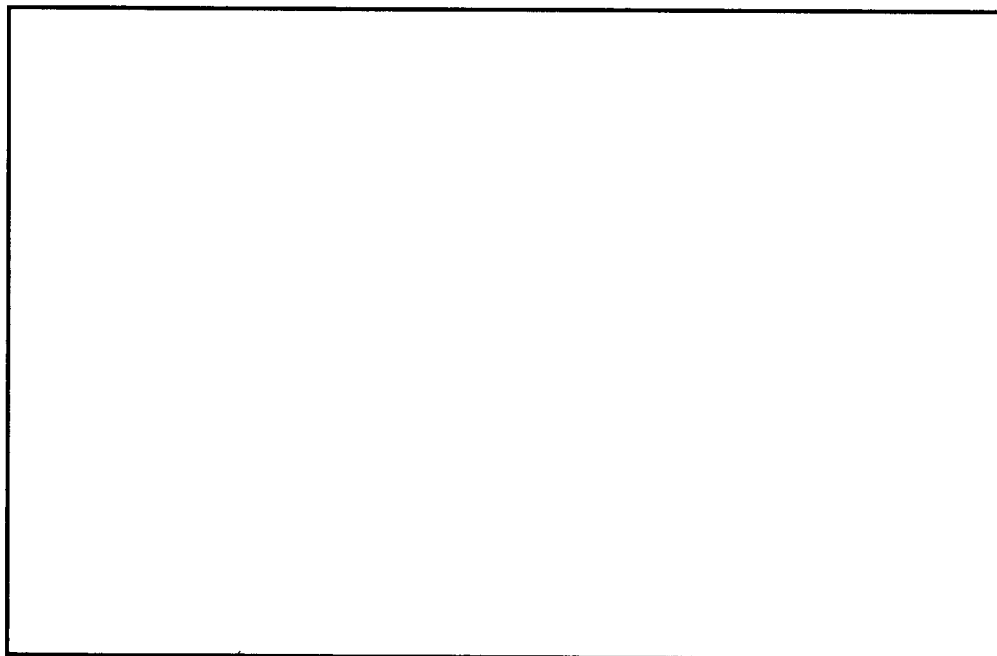
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10

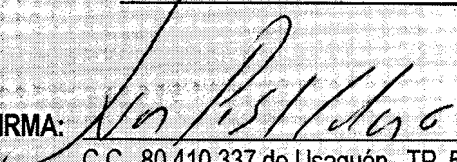
ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$ 590.000
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de la persona jurídica peticionaria, en cuanto no esté inscrita en alguna Cámara de Comercio Colombiana.
- ☐ Poderes, si fuere el caso. Fotocopia autenticada.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. Fotocopia autenticada.
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al español (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción de 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 depósito del material biológico.
- ☐ 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 invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional bajo el Art. 34.
- ☒ Otros: Comprobante(s) de pago de la tasa por concepto de reivindicaciones adicionales \$ 189.000 (7*\$27.000).

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTOFIRMA: 

C.C. 80.410.337 de Usaquén TP 57492 del C.S.J.

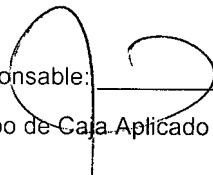
AS. 120340.3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 12 - 0029124	
				Bogotá D.C., Marzo 23 de 2012 - 17:07:49	
RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.				NI 860.047.372	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	445891530	23/03/2012	33.350.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO	
1	50005-01-01 SOLICITUDES	7 TRAMITES DE SOL. DE DISENOS INDUSTRIALES	590.000.00	590.000.00	
				\$590.000.00	
			=====		
SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***					
Responsable: _____					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 12-056781- -00000-0000 Fecha: 2012-04-04 14:17:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 76					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240 Marzo 23 de 2012 - 17:07:56					

AS 120340 4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 12 - 0029176	
				Bogotá D.C., Marzo 23 de 2012 - 17:07:49	
RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.				NI 860.047.372	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	445891530	23/03/2012	33.350.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO	
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	150.000.00	150.000.00	
				\$150.000.00	
			=====		
SON: **CIENTO CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***					
Responsable: _____					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 12-056781- -00000-0000 Fecha: 2012-04-04 14:17:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 76					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240 Marzo 23 de 2012 - 17:07:58					

AS 120340.5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 12 - 0029163	
				Bogotá D.C., Marzo 23 de 2012 - 17:07:49	
RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.				NI 860.047.372	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	445891530	23/03/2012	33.350.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO	
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	60.000.00	60.000.00	
				\$60.000.00	
			=====		
SON: **SESENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**					
Responsable: 					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 12-056781- -00000-0000 Fecha: 2012-04-04 14:17:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 76					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240 Marzo 23 de 2012 - 17:07:58					

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
14 April 2011 (14.04.2011)

(10) International Publication Number
WO 2011/044479 A1

- (51) International Patent Classification:
C07D 209/46 (2006.01) C07D 209/48 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/US2010/052005
- (22) International Filing Date:
8 October 2010 (08.10.2010)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
61/250,421 9 October 2009 (09.10.2009) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): **CEL-GENE CORPORATION** [US/US]; 86 Morris Avenue, Summit, NJ 07901 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): **FRANK, Anthony, J.** [US/US]; 139 Clover Hollow Road, Easton, PA 18045 (US). **MAN, Hon-Wah** [US/US]; 27 Grant Way, Princeton, NJ 08540 (US). **GE, Chuangseng** [US/US]; 9 Breckenridge Court, Belle Mead, NJ 08502 (US). **SAINDAINE, Manohar** [US/US]; 20 Arbutus Way, Monmouth Junction, NJ 08852 (US).
- (74) Agents: **INSOGNA, Anthony, M.** et al.; Jones Day, 222 East 41st Street, New York, NY 10017-6702 (US).

- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

WO 2011/044479 A1

- (54) Title: PROCESSES FOR THE PREPARATION OF 2-(1-PHENYLETHYL) ISOINDOLIN-1-ONE COMPOUNDS
- (57) Abstract: Methods for preparation of isoindolin-1-one compounds are described.

PROCESOS PARA LA PREPARACIÓN DE
2-(1-FENILETIL)-ISOINDOLIN-1-ONA

1. CAMPO

5 En la presente se proveen los procesos para la
preparación de compuestos de 2-(1-feniletil)-1-isoindolin-1-
ona útiles para reducir los niveles o actividad de factor de
necrosis tumoral α en mamíferos. Tales compuestos de 2-(1-
feniletil)-isoindolin-1-ona incluyen 7-nitro-2-[1-(3-etoxi-4-
10 metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]isoindolina-1-ona, 7-
amino-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-1-
isoindolin-1-ona y ciclopropil-N-{2-[1-(3-etoxi-4-
metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-3-oxoisoindolina-4-il}
carboxamida.

15

2. ANTECEDENTES

Factor de necrosis tumoral α , o TNF- α , es una
citocina que se libera principalmente por los fagocitos
mononucleares en respuesta a un número innumerable de
20 Cuando se administra a animales o seres humanos, puede causar
inflamación, fiebre, efectos cardiovasculares, hemorragia,
coagulación y la respuesta de fase aguda similar a las
observadas durante las infecciones agudas y estados de
choque. La producción excesiva o no regulada de TNF- α que así
25 ha sido implicada en una serie de condiciones de enfermedad.

Estas condiciones incluyen la enfermedad de la endotoxemia y/o síndrome de choque tóxico (Tracey et al, Nature 330, 662-664 (1987) y Hinshaw et al, Circ. Shock 30, 279-292 (1990)); Artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, caquexia (DeZube et al., The Lancet, 335 (8690), 662 (1990)) y el síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto (SDRA), donde la concentración de TNF- α en exceso de 12.000 pg/ml se ha detectado en los aspirados pulmonares de pacientes con SDRA (Millar et al, The Lancet 2 (8665), 712-714 (1989)). La infusión sistémica de TNF- α recombinante también dio como resultado cambios típicamente vistos en SDRA (Ferrai-Baliviera et al., Arch.. Surg. 124 (12), 1400-1405 (1989)). Ciertos compuestos de 2-(1-feniletil)isoindolin-1-ona han demostrado reducir los niveles de TNF- α en la literatura, tales como patentes de E.U.A. Nos. 6,667,316 y 6,020,358 y la publicación de Patente de E.U.A. núm. 2004/0254214 y 2004/0204448, todas las cuales se incorporan aquí por referencia en su totalidad.

Los métodos existentes para sintetizar 2-(1-feniletil)isoindolina-1-ona se han descrito en las Patentes de E.U.A. núms. 6,667,316 y 6,020,358 y las publicaciones de Patentes de E.U.A. núms. 2004/0254214 y 2004/0204448. Aunque estos métodos son útiles para preparar compuestos de 2-(1-feniletil)isoindolin-1-ona, se desean métodos alternativos

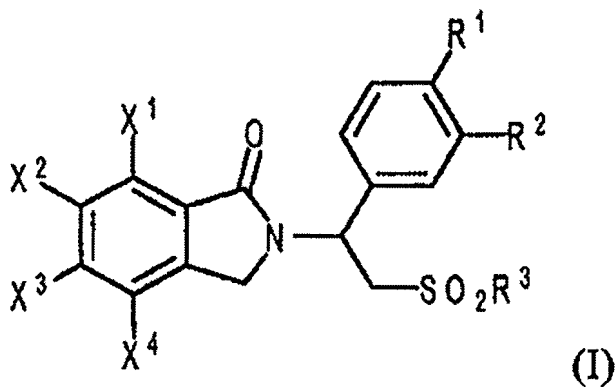
para la preparación de 2-(L-feniletil)isoindolina-1-ona, en particular para la producción a escala de fabricación.

La cita de referencia en la Sección 2 de esta solicitud no debe ser interpretada como una admisión de que tal referencia que es la técnica anterior a la presente solicitud.

3. SUMARIO

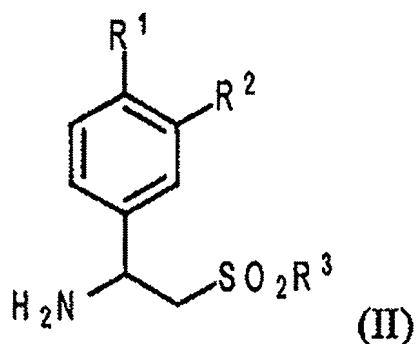
En la presente se proporcionan procesos eficientes para la preparación de 2-(1-feniletil)isoindolina-1-ona, tales como 7-nitro-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]isoindolina-1-ona, 7-amino-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]isoindolina-1-ona y ciclopropil-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-3-oxoisoindolina-4-il}carboxamida.

En un aspecto, se provee en la presente un procedimiento para preparar un compuesto isoindolina-1-ona de la Fórmula (I):



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo o polimorfo, que comprende el paso de hacer reaccionar una amina primaria de la Fórmula (II):

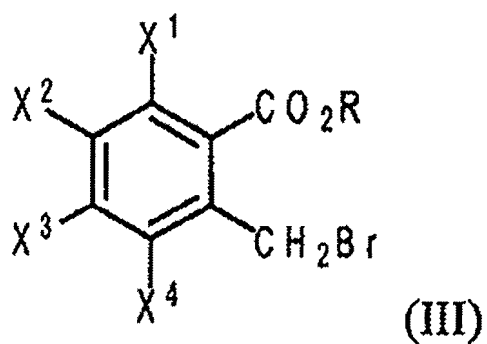
5



10

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

15



20

en presencia de una base inorgánica, en el que
R es alquilo o arilo;

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

R^3 es hidroxí, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, fenilo, bencilo, o NR^4R^5 ;

cada uno de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 es independientemente hidrógeno, halo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, nitro, ciano, hidroxí, o- NR^4R^5 , o dos de cualesquiera de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 en átomos de carbono adyacentes, junto con el anillo de fenileno representado son naftilideno;

cada uno de R^4 y R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, fenilo, o bencilo, o uno de R^4 y R^5 es hidrógeno y el otro es- COR^6 , o SO^2R^6 ; o R^4 y R^5 tomados juntos son tetrametileno, pentametileno, hexametileno, o- $CH_2CH_2X^5CH_2CH_2$ - en el que X^5 es -O-, -S- o -NH-;

cada uno de R^4 y R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, fenilo, o bencilo, o uno de R^4 y R^5 es hidrógeno y el otro es- COR^6 , o SO_2R^6 ; o R^4 y R^5 tomados juntos son tetrametileno, pentametileno, hexametileno, o

- $CH_2CH_2X^5CH_2CH_2$ - en el que X^5 es -O-, -S- o -NH-, y

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

En algunas modalidades, cada uno de R^1 y R^2 en la
5 Fórmula (I) es independientemente alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono. En una modalidad particular, R^1 es metoxi y R^2 es etoxi. En otras modalidades, cada uno de X^2 , X^3 y X^4 en la Fórmula (I) es hidrógeno; y X^1 es nitro, $-NH_2$ o $NHCOR^6$ -donde R^6 es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono,
10 cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o fenilo. En una modalidad, X^1 es $-NHCOR^6$ y R^6 es ciclopropilo. En algunas modalidades, R^3 es metilo. En otra modalidad, R es metilo.

En una modalidad particular, el compuesto de isoindolina-1-ona de la Fórmula (I) es 7-nitro-2-[1-(3-etoxi-
15 4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-isoindolina-1-ona, donde X^1 es nitro; cada uno de X^2 , X^3 y X^4 es hidrógeno; R^3 es metilo; R_1 es metoxi; y R_2 es etoxi.

En otra modalidad, el compuesto isoindolina-1-ona de la Fórmula (I) es 7-amino-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(
20 metilsulfonil)etil]isoindolina-1-ona en donde X^1 es $-NH_2$; cada uno de X^2 , X^3 y X^4 es hidrógeno; R^3 es metilo; R_1 es metoxi; y R_2 es etoxi.

En otra modalidad, el compuesto de isoindolina-1-ona de la Fórmula (I) es ciclopropil-N-{2-[1-(3-etoxi-4-
25 metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-3-oxoisoindolina-4-il}

carboxamida en donde X^1 es NHCO-ciclopropilo; cada uno de X^2 , X^3 y X^4 es hidrógeno; R^3 es metilo; R_1 es metoxi; y R_2 es etoxi.

5 4. DESCRIPCIÓN DETALLADA

4.1 Definiciones

Como se usa en la presente y a menos que se indique lo contrario, el término "halo", "halógeno" o similares indica -F, -Cl, -Br o -I.

10 Como se usa en la presente y a menos que se indique lo contrario, el término "grupo alquilo" o "alquilo" significa una cadena de hidrocarburo saturado univalente lineal o ramificado que contiene de 1 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de tales grupos alquilo son
15 metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo y octilo. Un grupo alquilo puede ser no sustituido o ser sustituido con uno o más sustituyentes adecuados.

20 Como se usa en la presente y salvo indicación de lo contrario, el término "alcoxi" o "grupo alcoxi" significa un grupo alquilo unido al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno etéreo. Los ejemplos no limitativos de tales grupos alcoxi son metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y terc-butoxi. Un grupo alcoxilo puede

ser no sustituido o ser sustituido con uno o más sustituyentes adecuados.

Como se usa en la presente y a menos que se indique lo contrario, el término "cicloalquilo" o "grupo cicloalquilo" significa una cadena de hidrocarburo cíclico univalente que puede ser saturado o insaturado. A menos que se indique lo contrario, tales cadenas pueden contener de 3 a 18 átomos de carbono e incluyen estructuras de monocicloalquilo, policicloalquilo y benzocicloalquilo. El monocicloalquilo se refiere a grupos que tienen un grupo de solo anillo. Policicloalquilo denota sistemas de hidrocarburos que contienen dos o más sistemas de anillo con uno o más átomos de carbono en el anillo en común, es decir, una estructura espiral, fusionada, o de puente. Benzocicloalquilo significa un grupo alquilo monocíclico fusionado a un grupo benzo. Los ejemplos no limitantes de los grupos monocicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoilo, ciclodecilo, cicloundecilo, ciclododecilo, ciclotridecilo, ciclotetradecilo, ciclopentadecilo, ciclohexadecilo, cicloheptadecilo, y ciclooctadecilo. Ejemplos no limitativos de policicloalquilo incluyen decahidronaftaleno, espiro[4,5]decilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[3.2.1]octilo, pinanilo, norbornilo, y biciclo[2.2.2]octilo. Los ejemplos no limitantes de

benzocicloalquilo incluyen tetrahidronaftilo, indanilo, y 1,2-benzocicloheptanilo. Un grupo cicloalquilo puede ser no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes adecuados.

5 Como se usa en la presente y a menos que se indique lo contrario, el término "cicloalcoxi" o "grupo cicloalcoxi" significa un grupo cicloalquilo tal como se describe anteriormente, que es una estructura monocicloalquilo, policicloalquilo, o benzocicloalquilo, unida al resto de la
10 molécula a través de un átomo de oxígeno etéreo. Un grupo cicloalcoxi puede ser no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes adecuados.

 Como se usa en la presente y salvo indicación en contrario, el término "sustituido" como se usa describe un
15 compuesto o porción química que significa que al menos un átomo de hidrógeno de del compuesto o porción química o se sustituye con un segunda porción química. La segunda porción química puede ser cualquier sustituyente adecuado que no anula la utilidad sintética o farmacéutica de los compuestos
20 aquí contenidos o los productos intermediarios útiles para la preparación de los mismos. Los ejemplos de sustituyentes adecuados incluyen, pero no se limitan a: alquilo; alqueno; alquino, arilo, cicloalquilo; alcoxi; CN; OH; halo, C(O)OH; COhalo; O(CO) halo; CF₃, N₃; NO₂, NH₂; NH (alquilo),
25 N(alquilo)₂; NH(arilo), N(arilo)₂; NH₂ (CO); (CO)NH(alquilo);

(CO)N(alquilo)₂; (CO)NH(arilo) y (CO)N(arilo)₂. Un experto en la materia puede elegir fácilmente un sustituyente adecuado basado en la estabilidad y actividad farmacológica y sintética del compuesto se describe en la presente.

5 Como se usa en la presente y a menos que se indique lo contrario, una composición que es "sustancialmente libre" de un compuesto significa que la composición contiene menos de aproximadamente 20% en peso, más preferiblemente menor que aproximadamente 10% en peso, incluso más preferiblemente
10 menos de aproximadamente 5% en peso y más preferiblemente menos de aproximadamente 3% por peso del compuesto.

 Como se usa en la presente y salvo indicación en contrario, el término "estereoquímicamente puro" significa una composición que comprende un estereoisómero de un
15 compuesto y está sustancialmente libre de otros estereoisómeros de este compuesto. Por ejemplo, una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene un centro quiral que será sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto. Una composición
20 estereoméricamente pura de un compuesto que tiene dos centros quirales será sustancialmente libre de otros diastereómeros del compuesto. Un compuesto típico estereoméricamente puro comprende más de aproximadamente 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 20%
25 en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más

preferiblemente mayor que aproximadamente 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 10% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, incluso más preferiblemente mayor que aproximadamente 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 5% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto y más preferiblemente mayor que aproximadamente 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 3% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto.

10 Como se usa en la presente y salvo indicación de contrario, el término "enantioméricamente puro" significa una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene un centro quiral.

 Como se usa en la presente y a menos que se indique lo contrario, el término "racémica" o "racemato" significa alrededor de 50% de un enantiómero y aproximadamente 50% del enantiómero correspondiente con relación a todos los centros quirales en la molécula. Los compuestos aquí contenida abarcar todos enantioméricamente puros, mezclas enantioméricamente enriquecidos, diaestereoméricamente puro, enriquecido diaestereoméricamente y racémica de los compuestos.

 Como se usa en la presente y a menos que se indique lo contrario, el término "proceso para preparar" o "proceso para la preparación" se refiere a los métodos descritos aquí

que son útiles para preparar un compuesto proporcionado en la presente. Las modificaciones de los métodos descritos aquí (por ejemplo, materiales de partida, reactivos, grupos protectores, disolventes, temperaturas, tiempos de reacción, 5 la purificación) están también comprendidas.

Como se usa en la presente y salvo indicación en contrario, el término "adición", "reacción" o los medios como contacto un reactivo, reactivo, disolvente, catalizador, grupo reactivo o similar con otro grupo de reacción, 10 reactivo, disolvente, catalizador, reactivos o similares. Grupos de reacción, reactivos, disolventes, catalizadores, reactivos o similares se pueden añadir individualmente, simultáneamente o por separado y se pueden añadir en cualquier orden. Se pueden añadir en la presencia o ausencia 15 de calor y, opcionalmente, se pueden añadir en una atmósfera inerte. "Reaccionar" puede referirse a la formación in situ o la reacción intramolecular donde los grupos reactivos están en la misma molécula.

Como se usa en la presente y a menos que se indique 20 lo contrario, una reacción que es "sustancialmente completa" o es conducida a "terminación sustancial" lo que significa que la reacción contiene más de aproximadamente 80% por ciento de rendimiento, de preferencia más de aproximadamente 90% por ciento de rendimiento, incluso preferiblemente más de 25 aproximadamente 95% por ciento de rendimiento, y todavía más

preferiblemente más de aproximadamente 97% por ciento de rendimiento del producto deseado.

Como se usa en la presente y a menos que se indique lo contrario, el término "sal farmacéuticamente aceptable" incluye, pero no se limita a, sales de grupos ácidos o básicos que pueden estar presentes en los compuestos aquí contenidos. Los compuestos proporcionados en la presente que son de naturaleza básica son capaces de formar una amplia variedad de sales inorgánicas con diversos ácidos orgánicos.

10 Los ácidos que pueden ser utilizados para preparar las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos básicos que son aquellos que forman sales que comprenden aniones farmacológicamente aceptables, incluyendo, pero no se limitan a, acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato cálcico, camsilato, carbonato, 15 cloruro, bromuro, yoduro, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrobamina, hidroxinaftoato, isetionato, lactato, 20 lactobionato malato, maleato, mandelato, mesilato, metilsulfato, muscato, napsilato, nitrato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, teoclato, trietioduro, y pamoato. Los compuestos aquí contenidos, que incluyen un 25 grupo amino también pueden formar sales farmacéuticamente

aceptables con varios aminoácidos, además de los ácidos mencionados anteriormente. Los compuestos aquí proporcionados son de naturaleza ácida que son capaces de formar sales básicas con diversos cationes farmacológicamente aceptables.

5 Los ejemplos no limitantes de tales sales incluyen metales alcalinos o sales de metales alcalinotérreos y, particularmente, sales de calcio, magnesio, sodio, litio, zinc, potasio, y hierro.

Como se usa en la presente y salvo indicación de
10 contrario, el término "hidrato" significa un compuesto en este documento, o una sal del mismo, que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua ligada por fuerzas intermoleculares no covalentes.

Como se usa en la presente y salvo indicación de lo
15 contrario, el término "solvato" significa un solvato formado a partir de la asociación de una o más moléculas de disolvente a un compuesto aquí proporcionada. El término "solvato" incluye hidratos (por ejemplo, mono-hidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato, y similares).

20 Como se usa en la presente y salvo indicación de contrario, el término "polimorfo" significa formas sólidas cristalinas de un compuesto proporcionado en este documento o complejos del mismo. Los polimorfos diferentes de un mismo compuesto pueden exhibir diferentes propiedades físicas,
25 químicas y/o espectroscópicas.

Como se usa en la presente, y a menos que se indique lo contrario, la frase "enfermedades o condiciones relacionadas con un nivel anormalmente alto o la actividad del TNF- α " significa enfermedades o condiciones que no se
5 producirían, padecieran o causarían los síntomas si el nivel o la actividad del TNF- α fueron más bajos, o las enfermedades o condiciones que pueden ser prevenidas o tratadas por una disminución de nivel o actividad de TNF- α .

Como se usa en la presente, y a menos que se especifique lo contrario, los términos "tratar", "tratando" y
10 "tratamiento" contemplan una acción que se produce mientras el paciente está sufriendo de la enfermedad o trastorno específicas, lo que reduce la gravedad o los síntomas de la enfermedad o trastorno o retarda o retrasa la progresión o
15 síntomas de la enfermedad o trastorno.

Los acrónimos o símbolos de los grupos o de los reactivos tiene la siguiente definición:

HPLC = cromatografía de líquidos de alto rendimiento, CH₃CN = acetonitrilo; DMF = dimetilformamida,
20 DMSO = dimetilsulfóxido, THF = tetrahidrofurano, CH₃OAC = acetato de metilo, EtOAc= acetato de etilo, AIBN= 2,2'-azobisisobutironitrilo, DAP = 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína y DIPEA = N,N-diisopropiletilamina.

Si hay una discrepancia entre una estructura y
25 representa un nombre dado de la estructura, la estructura

representada concuerda con una de mayor peso. Además, si se indica la estereoquímica de una estructura o una porción de la misma no, por ejemplo, con líneas gruesas o discontinuas, la estructura o parte del mismo, debe interpretarse como que
5 comprende cualquiera o todos los estereoisómeros de la misma.

Los procesos aquí contenidos pueden entenderse más completamente por referencia a la siguiente descripción detallada y los ejemplos ilustrativos, que están destinadas para ejemplificar no limitar las modalidades.

10

4.2 Procesos

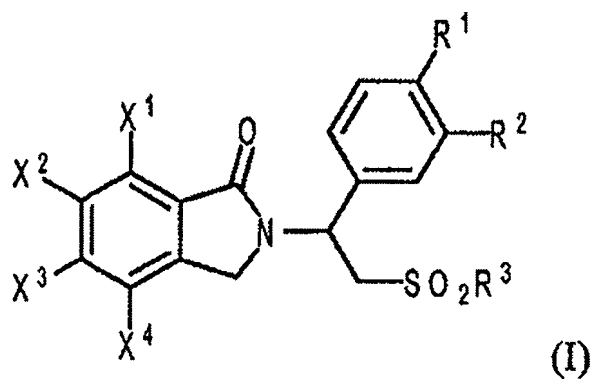
En la presente se proveen procesos para la preparación de compuestos de 2-(1-feniletíl)isoindolina-1-ona. En ciertas modalidades, los procesos aquí proporcionados
15 abarcan un medio eficiente para la producción a gran escala o comercial de 2-(1-feniletíl)isoindolina-1-ona.

En algunas modalidades de interés, aquí se proporcionan los procesos para la preparación de isoindolina-1-ona de fórmula (I):

20

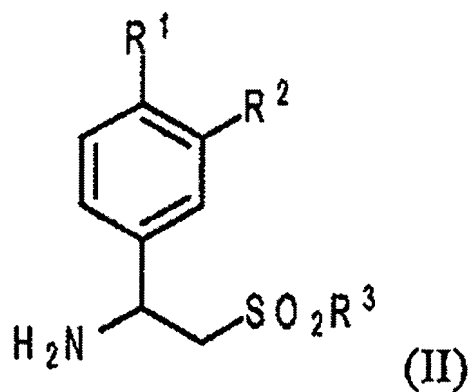
25

5



o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o polimorfos
 10 incluyendo hidratos de los mismos, que comprenden el paso de
 hacer reaccionar una amina primaria de fórmula (II):

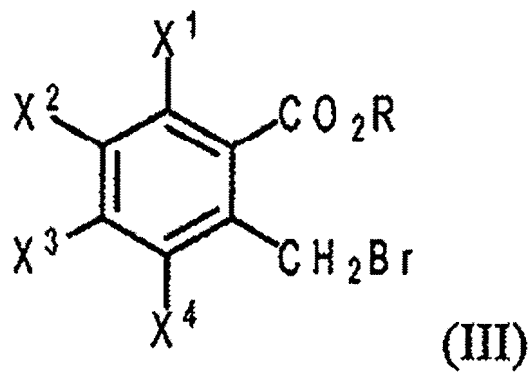
15



20 o una sal del mismo con un 2-éster del ácido (bromometil)
 benzoico de fórmula (III):

25

5



en presencia de una base inorgánica, en la que

R es alquilo o arilo;

10

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

R^3 es hidroxí, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, fenilo, bencilo, o NR^4R^5 ;

15

cada uno de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 es independientemente hidrógeno, halo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, nitro, ciano, hidroxí, o $-NR^4$ y R^5 , o dos cualesquiera de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 en átomos de carbono adyacentes, junto con el anillo de fenileno representado son naftilideno;

20

cada uno de R^4 y R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, fenilo, o bencilo, o uno de R^4 y R^5 es hidrógeno y el otro es $-COR^6$, o SO_2R^6 ; o R^4 y R^5 tomados juntos son tetrametileno, pentametileno,

hexametileno, o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{X}^5\text{CH}_2\text{CH}_2-$ en el que X^5 es $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ o $-\text{NH}-$;

5 cada uno de $\text{R}^{4'}$ y $\text{R}^{4'}$ es independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, fenilo, o bencilo, o uno de $\text{R}^{4'}$ y $\text{R}^{5'}$ es hidrógeno y el otro es $-\text{COR}^{6'}$, o $\text{SO}_2\text{R}^{6'}$; o $\text{R}^{4'}$ y $\text{R}^{4'}$ tomados juntos son tetrametileno, pentametileno, hexametileno, o

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{X}^{5'}\text{CH}_2\text{CH}_2-$ en el que $\text{X}^{5'}$ es $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ o $-\text{NH}-$, y
10 cada uno de $\text{R}^{6'}$ y $\text{R}^{6'}$ es independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o fenilo.

Cualquier base inorgánica que puede catalizar o promover la reacción de sustitución nucleófila entre un bromuro bencílico y una amina primaria, tal como la reacción
15 inicial entre la Fórmula (II) y Fórmula (III), se puede utilizar. Los ejemplos no limitantes de bases inorgánicas adecuadas incluyen hidróxidos metálicos tales como hidróxido de potasio e hidróxido de sodio, carbonatos de metales tales como carbonato de potasio y carbonato de sodio, carbonatos de
20 metales tales como carbonato ácido de sodio y carbonato ácido de potasio, hidruros de metales y sus combinaciones. En una modalidad, la base inorgánica es carbonato ácido de sodio. En otra modalidad, la base inorgánica es el carbonato de potasio. La relación molar de la base inorgánica a la Fórmula
25 (I) puede estar en el intervalo de aproximadamente 1:1 a

aproximadamente 3:1. En algunas modalidades, la relación molar de la base inorgánica a la Fórmula (I) es de aproximadamente 1.5:1 a alrededor de 2.5:1. En otras modalidades, la relación molar de la base inorgánica a la
5 Fórmula (I) es aproximadamente 2.0: 1 a alrededor de 2.2: 1.

La reacción entre la Fórmula (II) y la Fórmula (III) puede producirse en un disolvente tal como acetonitrilo, acetato de etilo, cetonas tales como acetona y metil etil cetona, éteres tales como éter dietílico y
10 tetrahidrofurano, diclorometano, cloroformo, N-metil pirrolidinona, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, y combinaciones de los mismos. En general, la elección de un disolvente adecuado se puede basar en muchos factores tales como la solubilidad de la base inorgánica en el disolvente,
15 la basicidad o acidez del disolvente y el efecto disolvente sobre la basicidad de la base inorgánica. En una modalidad, el disolvente es acetonitrilo y la base inorgánica es el carbonato de potasio. En otra modalidad, el disolvente es dimetilformamida y la base inorgánica es hidrógeno carbonato
20 de sodio.

La temperatura de reacción puede ser cualquier temperatura útil para la reacción entre la Fórmula (II) y Fórmula (III) de acuerdo con una persona de experiencia ordinaria en la técnica. Por ejemplo, en ciertas modalidades,
25 la temperatura de reacción es entre aproximadamente 20°C y

aproximadamente 120°C. En algunas modalidades de interés, la temperatura de reacción es entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 100°C. En otras modalidades de interés, la temperatura de reacción es entre aproximadamente 70°C y
5 aproximadamente 100°C. En una modalidad particular, el disolvente es acetonitrilo y la temperatura de reacción es el punto de ebullición de acetonitrilo, es decir, 81-82°C.

El tiempo de reacción puede ser cualquier tiempo útil para la reacción entre la Fórmula (II) y Fórmula (III)
10 de acuerdo con una persona de experiencia ordinaria en la técnica. En general, cuanto mayor sea la temperatura de reacción, más corto es el tiempo de reacción. Por ejemplo, en ciertas modalidades, el tiempo de reacción es de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas. En algunas
15 modalidades de interés, el tiempo de reacción es de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 horas. En una modalidad particular de interés, el tiempo de reacción es de aproximadamente 2 a 4 horas a 81-82°C.

La relación del éster de ácido 2-(bromometil)-
20 benzoico de la fórmula (III) a la amina primaria de la Fórmula (II) puede ser cualquier relación molar útil para la reacción entre la Fórmula (II) y Fórmula (III) de acuerdo con un experto en la técnica. Por ejemplo, en ciertas modalidades, la relación molar de Fórmula (III) a la Fórmula
25 (II) puede estar entre aproximadamente 1:0.8 y

aproximadamente 1:1.3. En otras modalidades, la relación molar de la fórmula (III) a la fórmula (II) está comprendida entre aproximadamente 1:0.9 y aproximadamente 1:1.2. En otras modalidades, la relación molar de la Fórmula (III) a la
5 Fórmula (II) está comprendida entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 1:1.1.

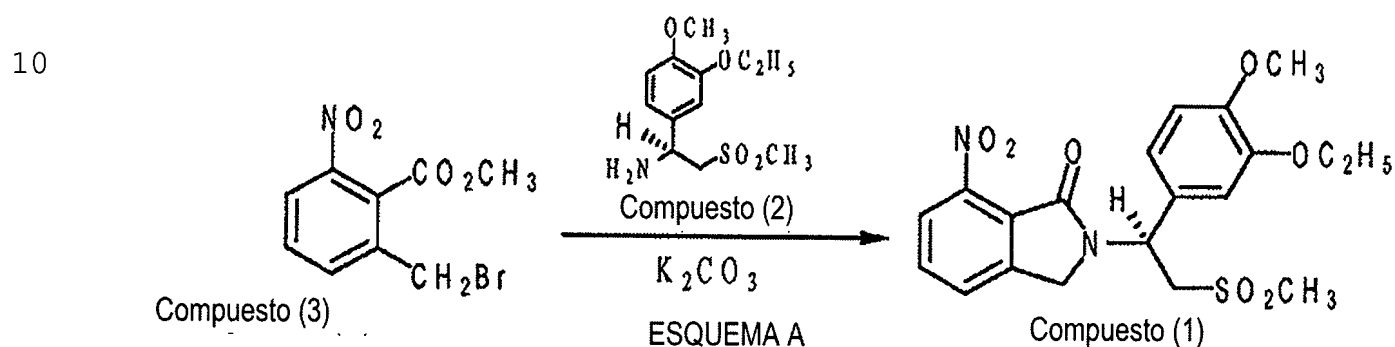
Si se desea se puede usar una mezcla racémica de la Fórmula (I), una mezcla racémica de la Fórmula (II). A la inversa, si se desea una Fórmula (I) enantioméricamente pura,
10 puede ser utilizada una Fórmula (II) enantioméricamente pura. Algunos ejemplos no limitativos de la Fórmula (II) incluyen (1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanosulfonil-etilamina y (1R)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanosulfonil-etilamina. Alternativamente, si se desea una Fórmula (I)
15 enantioméricamente pura, una mezcla racémica de la Fórmula (I) puede ser preparada y luego tener resolución en los enantiómeros mediante técnicas de resolución convencionales, tales como resolución biológica y resolución química. En general, la resolución biológica utiliza un microbio que
20 metaboliza un enantiómero específico que salga del otro enantiómero solo. En la resolución química, la mezcla racémica se convierte en dos diastereoisómeros que pueden separarse mediante técnicas convencionales tales como cristalización fraccionada y cromatografías. Una vez
25 separada, las formas diasteriosoméricas se pueden convertir

por separado de nuevo a los enantiómeros. En una modalidad, el compuesto de isoindolina-1-ona de la Fórmula (I) es una mezcla racémica. En otra modalidad, el compuesto de isoindolina-1-ona de Fórmula (I) es el (+)-enantiómero. En 5 una modalidad adicional, el compuesto de isoindolina-1-ona de Fórmula (I) es el (-)-enantiómero.

En algunas modalidades de los compuestos isoindolina-1-ona de la Fórmula (I), cada uno de R^1 y R^2 es independientemente alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono. En una 10 modalidad particular, R^1 es metoxi y R^2 es etoxi. En otras modalidades, cada uno de X^2 , X^3 y X^4 es hidrógeno; y X^1 es nitro, $-NH_2$ o $NHCOR^6$ donde R^6 es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o fenilo. En una modalidad, X^1 es $-NHCOR^6$ y R^6 es ciclopropilo. 15 En algunas modalidades, R^3 es metilo. En otra modalidad, R es metilo.

En una modalidad particular, el compuesto de isoindolina-1-ona de Fórmula (I) es un Compuesto (1), es decir, (1S)-7-nitro-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]isoindolina-1-ona, donde X^1 es nitro; 20 cada uno de X^2 , X^3 y X^4 es hidrógeno; R^3 es metilo; R_1 es metoxi; y R_2 es etoxi. Haciendo referencia al Esquema A a continuación, el Compuesto (1) puede ser preparado a partir de la reacción entre el compuesto (2) (es decir, (1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanosulfonil-etilamina) y el 25

Compuesto (3) (es decir, 2-bromometil-6-nitrobenzoato de metilo) en presencia de un catalizador inorgánico tal como carbonato de potasio y carbonato ácido de sodio. En otra modalidad, la (1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanosulfonil-etilamina) se sustituye con (1R)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanosulfonilo-etilamina) para formar (1N)-7-nitro-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-1-isoindolin-1-ona.



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

20

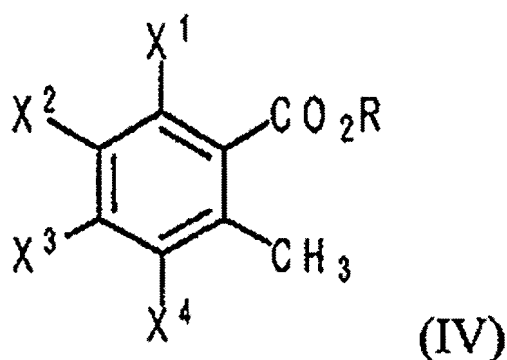
25 ácido de sodio.

Opcionalmente, el compuesto isoindolina-1-ona de la Fórmula (I) se puede convertir en una sal de ácido por la reacción de la Fórmula (I) con un ácido en una relación molar de, por ejemplo, aproximadamente 1:1. Ejemplos no limitativos de ácidos adecuados incluyen ácido metanosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido 4-(trifluorometil) benzoico, ácido p-toluenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico. En una modalidad, el compuesto isoindolina-1-ona de la Fórmula (I) se convierte en una sal de hidrocloruro con ácido clorhídrico 12N a una temperatura entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 22°C.

La amina primaria de la Fórmula (II) se puede preparar por la reacción entre una sulfona y un derivado de benzaldehído y otros métodos conocidos en la técnica. Las reacciones entre sulfonas y derivados benzaldehído se han descrito en la Patente de E.U.A. No. 6,020,358 y la Publicación de Patente de E.U.A. No. 2004/0204448, ambas de los cuales se incorporan aquí por referencia.

El éster 2-(bromometilo) del ácido benzoico de la Fórmula (III) puede ser preparado por cualquier método conocido para una persona de experiencia ordinaria en la técnica. En ciertas modalidades, el 2-éster (bromometil) benzoico de la Fórmula (III) pueden prepararse haciendo reaccionar un éster del ácido 2-metilbenzoico de la Fórmula (IV):

5



con un agente de bromación, en donde R, X¹, X², X³ y X⁴ se definen como anteriormente.

10

15

20

El agente de bromación puede ser cualquier agente de bromación conocido que puede sustituir un hidrógeno bencílico con un grupo bromo. Los ejemplos no limitantes de agentes de bromación adecuados incluyen 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, N-bromosuccinimida, bromotriclorometano, un copolímero complejo de bromo de estireno-vinilpiridina, bromo, cobre (II) de bromuro, una mezcla de bromato de sodio y bromotrimetilsilano, y combinaciones de los mismos. En algunas modalidades, el agente de bromación es 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína. Algunos agentes de bromación útiles se han descrito en, por ejemplo, Baldwin et al, Synthetic Commun, 1976, 6 (2), 109; Lee et al, Bull. Corea. Chem. Soc., 1995, 16, 371; Stephenson, Org. Synth., 1963, Vol. Collective 4, 984; Pizey, Synthetic Reagent, Halsted Press, Nueva York, 1974, vol. 2, 1-63; Sket et al, J. Org. Chem.,

1986, 51, 929;. Y Chaintreau et al, Synth.. Comm., 1981, 11, 669, todos los cuales se incorporan aquí por referencia.

Opcionalmente, la reacción de bromación bencílica entre la Fórmula (IV) y el agente de bromación puede
5 producirse en presencia de un iniciador de radicales libres. Un radical libre es generalmente un átomo o grupo de átomos que tiene al menos un electrón no apareado. Un iniciador de radicales libres es generalmente una sustancia que es capaz de iniciar la producción de radicales libres. Cualquier
10 iniciador de radicales libres conocidos en la técnica se puede utilizar para la reacción de bromación bencílica entre la Fórmula (IV) y el agente de bromación. Los ejemplos no limitantes de adecuados iniciadores de radicales libres incluyen compuestos azo, peróxidos, hidroperóxidos, dialquil
15 polióxidos orgánicos, peróxidos de diacilo, ésteres de peroxi, peróxidos poliatómicas, peróxidos organometálicos y sus combinaciones. Algunos iniciadores de radicales libres se han descrito en Denisov et al., Manual de Iniciadores de radicales libres, 2003, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New
20 Jersey, que se incorpora al presente por referencia. En algunas modalidades, el iniciador de radicales libres es el 2,2'-azobisisobutironitrilo, 2,2'-azo-bis(2,4-dimetilvaleronitrilo), 2,2'-azobis(metoxidimetilvaleronitrilo), 2,2'-azo-bis(2-metilbutironitrilo), 1,1'-azobis(cianociclohexano), 4,4'-azo-

bis (4-cianovalérico ácido) o peróxido de benzoilo, todos los cuales se pueden comprar de un proveedor tales como Dupont y Aldrich Chemicals, o pueden prepararse de acuerdo a conocer métodos sintéticos. En una modalidad particular, el iniciador
5 de radicales libres es el 2,2'-azobisisobutironitrilo.

La proporción del iniciador de radicales libres para el agente de bromación puede ser cualquier relación molar útil para la reacción de bromación bencílica entre el agente de bromación y la Fórmula (IV) de acuerdo con una
10 persona de experiencia ordinaria en la técnica. Por ejemplo, en ciertas modalidades, la relación molar del iniciador de radicales libres para el agente de bromación puede estar entre aproximadamente 0.01: 1 y alrededor de 0.5: 1. En otras modalidades, la relación molar del iniciador de radicales
15 libres para el agente de bromación es entre aproximadamente 0.05: 1 y alrededor de 0.25: 1. En otras modalidades, la relación molar del iniciador de radicales libres para el agente de bromación es entre aproximadamente 0.07:1 y alrededor de 0.15:1.

20 La temperatura de reacción puede ser cualquier temperatura útil para la reacción entre el agente de bromación y la Fórmula (IV) de acuerdo con una persona de experiencia ordinaria en la técnica. Por ejemplo, en ciertas modalidades, la temperatura de reacción es entre
25 aproximadamente 20°C y aproximadamente 120°C. En algunas

modalidades de interés, la temperatura de reacción es entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 90°C. En otras modalidades de interés, la temperatura de reacción es entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 70°C. En una modalidad particular, el disolvente es acetato de metilo y la temperatura de reacción es la temperatura de reflujo de acetato de metilo, es decir, entre aproximadamente 55 y 60°C.

El tiempo de reacción puede ser cualquier tiempo útil para la reacción entre el agente de bromación y la Fórmula (IV) de acuerdo con una persona de experiencia ordinaria en la técnica. En general, cuanto mayor sea la temperatura de reacción, más corto es el tiempo de reacción. Por ejemplo, en ciertas modalidades, el tiempo de reacción es entre aproximadamente 1 y aproximadamente 24 horas. En algunas modalidades de interés, el tiempo de reacción es de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 horas. En una modalidad particular de interés, el tiempo de reacción es de aproximadamente 6 a 8 horas a entre aproximadamente 55 y 60°C.

La relación del agente de bromación a la Fórmula (IV) puede ser cualquier relación molar útil para la reacción entre el agente de bromación y la Fórmula (IV) de acuerdo con una persona de experiencia ordinaria en la técnica. Por ejemplo, en ciertas modalidades, la relación molar del agente de bromación a la Fórmula (IV) es de entre aproximadamente

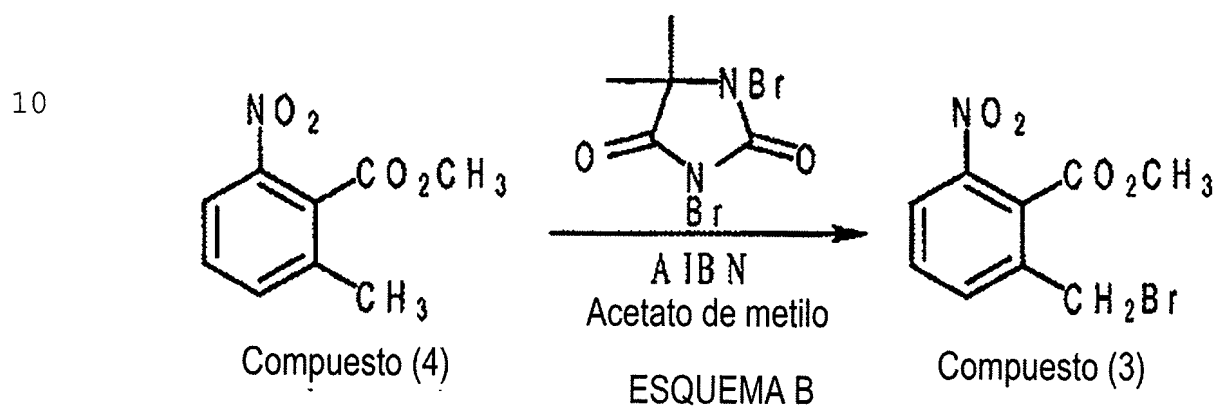
0.5:1 y aproximadamente 1.5:1. En otras modalidades, la relación molar está entre 0.75:1 y aproximadamente 1:1. En otras modalidades, la relación molar está entre 0.55:1 y alrededor de 0.75:1.

5 La reacción de bromación bencílica puede ocurrir en un disolvente. Cualquier disolvente que no reacciona con el agente de bromación puede ser utilizado. Ejemplos no limitativos de los disolventes adecuados incluyen acetato de metilo, acetonitrilo, acetato de etilo, éteres tales como
10 éter dietílico y tetrahidrofurano, diclorometano, cloroformo, N-metil pirrolidona, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, y combinaciones de los mismos.

 En algunas modalidades del éster del ácido 2-metilbenzoico de fórmula (IV), cada uno de X^2 , X^3 y X^4 es
15 hidrógeno; y X^1 es nitro, $-NH_2$ o $NHCOR^6$ donde R^6 es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 de carbono átomos, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o fenilo. En otras modalidades, X^1 es $NHCOR^6$ y R^6 es ciclopropilo. En otras modalidades, R es metilo.

20 Una modalidad particular del éster de ácido 2-metilbenzoico de fórmula (IV) es el Compuesto (3), es decir, 2-bromometil-6-nitrobenzoato de metilo donde X^1 es nitro; cada uno de X^2 , X^3 y X^4 es hidrógeno, R es metilo. Haciendo referencia al Esquema B a continuación, el Compuesto (3)
25 puede ser preparado a partir de la reacción entre el

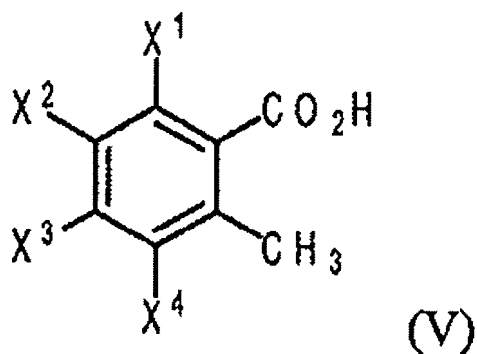
compuesto (4) (es decir, 2-metil-6-nitrobenzoato de metilo) y 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (DAP) en presencia de un iniciador de radicales libres, tales como 2,2'-azobisisobutironitrilo (AIBN) en acetato de metilo. En una modalidad particular, la relación molar de compuesto (4) a DAP a AIBN es de aproximadamente 1.02 a aproximadamente 0.57 a aproximadamente 0.05.



15

El éster de ácido 2-metilbenzoico de la Fórmula (IV) se puede comprar de un proveedor comercial o preparar haciendo reaccionar un agente de esterificación con un ácido 2-metilbenzoico de la Fórmula (V):

20



25

donde X^1 X^2 X^3 y X^4 se definen como anteriormente.

Cualquier agente de esterificación que puede convertir el grupo CO_2H de Fórmula (V) en un grupo $-\text{CO}_2\text{R}$ se puede utilizar para la reacción de esterificación. En algunas
5 modalidades, la reacción de esterificación puede ser catalizada o promovido con ácidos de Bronsted, ácidos de Lewis, resinas de intercambio iónico, zeolitas y similares. En otras modalidades, la reacción de esterificación puede ser catalizada o promovida con un catalizador básico tal como
10 aminas, carbonatos metálicos, carbonatos metálicos de hidrógeno, hidróxidos metálicos y similares. Los ejemplos no limitantes de agente de esterificación adecuados incluyen alcoholes, alcóxidos metálicos, ésteres, haluros de alquilo, diazometano y ortoésteres. Los esterificaciones de ácidos a
15 ésteres de forma se han descrito en Junzo Otera, "La esterificación: Métodos, reacciones y aplicaciones", Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, p. 3-174, (2003), que se incorpora aquí por referencia. La esterificación de ácidos carboxílicos con ortoésteres se ha descrito en la literatura,
20 tales como Yoshino et al, Synlett, 2004, 9, 1604; y Trujillo et al, Tetrahedron Lett, 1993, 34, 7355, ambos de los cuales se incorporan aquí por referencia. Los ejemplos no limitantes de ortoésteres adecuados incluyen ortoacetato de trimetilo, ortoformiato de trimetilo, ortoformiato de trietilo,
25 ortoacetato de trietilo, ortopropionato trietilo y similares.

En algunas modalidades, el agente de esterificación es un ortoéster. En otras modalidades, el ortoéster es ortoacetato de trimetilo.

La temperatura de reacción de la esterificación
5 puede ser cualquier temperatura útil para la reacción entre el agente de esterificación y la Fórmula (V) de acuerdo con una persona de experiencia ordinaria en la técnica. Por ejemplo, en ciertas modalidades, la temperatura de reacción de esterificación es de entre aproximadamente 0°C y
10 aproximadamente 120°C. En algunas modalidades de interés, la temperatura de reacción de esterificación es de entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 100°C. En otras modalidades de interés, la temperatura de reacción de esterificación es de entre aproximadamente 80°C y
15 aproximadamente 120°C. En una modalidad particular, el agente de esterificación es ortoacetato de trimetilo y la temperatura de reacción es entre aproximadamente 95 y 100°C.

El tiempo de reacción puede ser cualquier tiempo útil para la reacción entre el agente de esterificación y la
20 Fórmula (V) de acuerdo con una persona de experiencia ordinaria en la técnica. En general, cuanto mayor sea la temperatura de reacción, más corto es el tiempo de reacción. Por ejemplo, en ciertas modalidades, el tiempo de reacción es de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas. En algunas
25 modalidades de interés, el tiempo de reacción es de entre

aproximadamente 1 y aproximadamente 10 horas. En una modalidad particular de interés, el agente de esterificación es ortoacetato de trimetilo y el tiempo de reacción es de 1 a 2 horas a entre aproximadamente 95 y 100°C.

5 La relación del agente de esterificación a la Fórmula (V) puede ser cualquier relación molar útil para la reacción de esterificación de acuerdo con una persona de experiencia ordinaria en la técnica. Por ejemplo, en ciertas modalidades, la relación molar del agente de esterificación a
10 la Fórmula (V) es de entre aproximadamente 2:1 y alrededor de 0.5:1. En otras modalidades, la relación molar está entre 1.75:1 y alrededor de 0.75:1. En otras modalidades, la relación molar está entre 1.5:1 y aproximadamente 1:1.

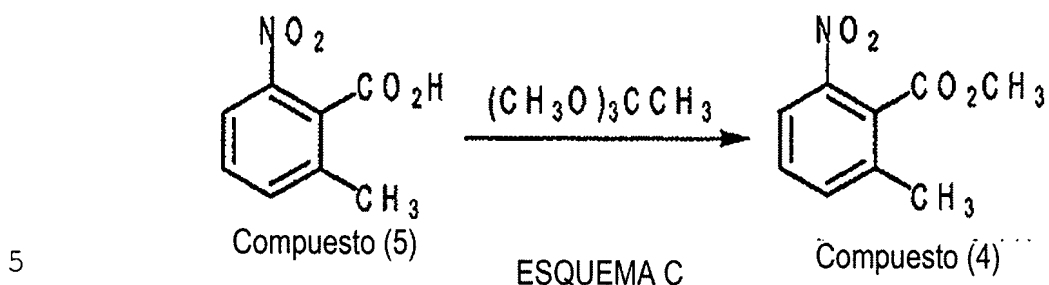
 La reacción de esterificación puede ocurrir en la
15 ausencia o presencia de un disolvente. En algunas modalidades, la reacción de esterificación se produce en ausencia de un disolvente. En otras modalidades, la reacción de esterificación se produce en presencia de un disolvente. Se puede utilizar cualquier disolvente que no reaccione con
20 el agente de esterificación. Los ejemplos no limitantes los disolventes adecuados incluyen acetato de metilo, acetonitrilo, acetato de etilo, éteres tales como éter dietílico y tetrahidrofurano, diclorometano, cloroformo, N-metil pirrolidona, dimetilformamida, dimetilsulfóxido,
25 líquidos iónicos y combinaciones de los mismos. En general,

un líquido iónico puede ser cualquier sal orgánica con un bajo punto de fusión, preferentemente inferior a 100°C, y más preferiblemente menor que la temperatura ambiente. Se ha informado de que el uso de un líquido iónico como disolvente
5 puede mejorar el rendimiento de las reacciones de esterificación. Los ejemplos no limitantes de líquidos iónicos adecuados incluyen libres de halógenos líquidos iónicos (por ejemplo, tosilato de 1-etil-3-metilimidazolio, sulfato de octilo de 1-butil-3-metilimidazolio, y sulfato de
10 2(2-butil-3-metilimidazolio-(2-metoxietoxi)etilo), compuestos de imidazolio (por ejemplo, bromuro de 1-etil-3-metilimidazolio, hexafluorofosfato de 1-etil-3-metilimidazolio, y hexafluorofosfato de 1-butil-3-metilimidazolio) y compuestos de piridinio (por ejemplo,
15 cloruro de 1-butil-4-metilpiridinio y hexafluorofosfato de 1-butil-4-metilpiridinio), compuestos fosfonio, compuestos tetraalquilamonio, y combinaciones de los mismos. Algunos líquidos iónicos se describen en Wasserscheid et al., Angew. Chem.. Int. Ed.. 2000, 39, 3772, Welton, Chem. Rev. 1999, 99,
20 2071, Sheldon, Chem. Commun. 2001, 2399 y Dupont et al, Chem. Rev. 2002, 102, 3667, todos los cuales se incorporan aquí por referencia.

En algunas modalidades del éster del ácido 2-metilbenzoico de la fórmula (V), cada uno de X^2 , X^3 y X^4 es
25 hidrógeno; y X^1 es nitro, $-NH_2$ o $-NHCOR^6$ donde R^6 es

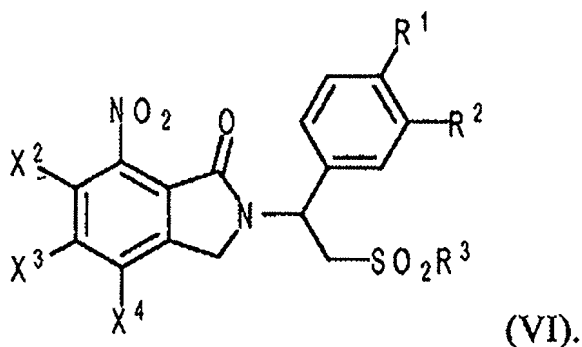
hidrógeno, alquilo de 1 a 8 de carbono átomos, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o fenilo. En otras modalidades, X^1 es $-NHCOR^6$ y R^6 es ciclopropilo.

En una modalidad particular, el éster del ácido 2-
5 metilbenzoico de la Fórmula (IV) es el Compuesto (4), es decir, 2-metil-6-nitrobenzoato de metilo donde X^1 es nitro; cada uno de X^2 , X^3 y X^4 es hidrógeno, R es metilo. Haciendo referencia al Esquema C siguiente, el Compuesto (4) puede ser
10 preparado a partir de la reacción entre el compuesto (5) (es decir, 2-metil-6-nitrobenzoico) y ortoacetato de trimetilo, en ausencia de un disolvente o catalizador. La temperatura de reacción entre ortoacetato de trimetilo y el ácido 2-metilbenzoico de la Fórmula (V) puede estar entre
15 aproximadamente 80 y aproximadamente 120°C. La relación molar de ortoacetato de trimetilo a la Fórmula (V) puede estar entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 2:1. En una modalidad particular, la temperatura de reacción es entre
20 aproximadamente 95 y aproximadamente 100°C y la relación molar de ortoacetato de trimetilo a la Fórmula (V) es de aproximadamente 1.5:1.



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

10



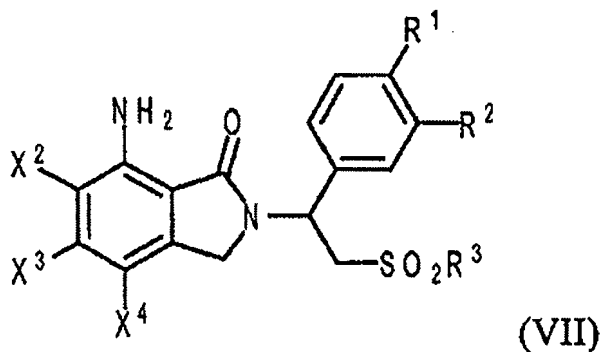
15

en donde X^2 , X^3 , X^4 , R^1 , R^2 y R^3 se definen como anteriormente en algunas modalidades, cada uno de X^2 , X^3 , y X^4 es hidrógeno; cada uno de R^1 y R^2 es independientemente alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono; y R^3 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono en una modalidad adicional, R^1 es metoxi; R^2 es etoxi; y R^3 es metilo.

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

25

5



en donde X^2 , X^3 , X^4 , R^1 , R^2 y R^3 se definen como anteriormente,
 el compuesto 7-aminoisoindolin-1-ona de la Fórmula (VII) se
 10 pueden preparar haciendo reaccionar la amina primaria de la
 Fórmula (II) con el éster 2-(bromometil) benzoico de la
 fórmula (III) en donde X^1 es $-NH_2$. En general, el grupo de
 amina primaria de la Fórmula (II) es más reactivo que el
 grupo de amina aromática de la Fórmula (VII) en reacciones de
 15 sustitución nucleofílica. Sin embargo, si es necesario, el
 grupo de amina aromática de la Fórmula (VII) puede ser
 protegido por un grupo protector antes de la reacción y se
 retira más tarde después de la reacción. Se puede usar
 cualquier grupo protector de amina conocido para una persona
 20 de experiencia ordinaria en la técnica. Los ejemplos no
 limitativos de grupos protectores de amina adecuados incluyen
 grupos acilo (por ejemplo, formilo, acetilo y benzoilo),
 derivados de urea y uretano y derivados de alquilo y arilo.
 Algunos grupos protectores de amina se describen en Jif
 25 MacOmie, "Grupos Protectores en Química orgánica", Plenum

Pub.. Corp., Capítulo 2 (1973), que se incorporan aquí por referencia. La reacción entre la Fórmula (II) y la Fórmula (III) se ha discutido anteriormente.

Alternativamente, el compuesto 7-aminoisoindolin-1-ona de la Fórmula (VII) se puede preparar por reducción del compuesto 7-nitroisoindolin-1-ona de la Fórmula (VI) con un agente reductor. El agente reductor puede ser cualquier agente conocido reducción en la técnica que puede reducir un grupo nitro a una amina primaria. Los ejemplos no limitantes de tales agentes reductores incluyen hidrógeno más un catalizador (hidrogenación catalítica), la reducción de los metales en un ácido tal como ácido clorhídrico y ácido acético, sulfuro de sodio en solución de hidróxido de amonio, zinc en solución de formiato de amonio, magnesio en solución de monoformato de hidrazinio y dicloruro de estaño en ácido clorhídrico diluido. Los ejemplos no limitantes de catalizador de hidrogenación adecuados incluyen paladio (Pd) y platino (Pt). Los ejemplos no limitantes de los metales adecuados reductores incluyen hierro, cinc, amalgama de cinc y estaño. En una modalidad particular, el agente reductor es hidrógeno más un catalizador. En una modalidad adicional, el catalizador es un catalizador de Pd. En otra modalidad, el catalizador es del 5% de Pd/C. En otra modalidad, el catalizador es del 10% de Pd/C.

La hidrogenación catalítica se lleva a cabo generalmente a una presión de hidrógeno que impulsa la reacción a la terminación sustancial. En una modalidad particular, la hidrogenación catalítica se lleva a cabo a una
5 presión de hidrógeno de entre aproximadamente 2.7 y 3.5 bares (aproximadamente 40 y 50 psi o alrededor de 5332 y 6666 pascales).

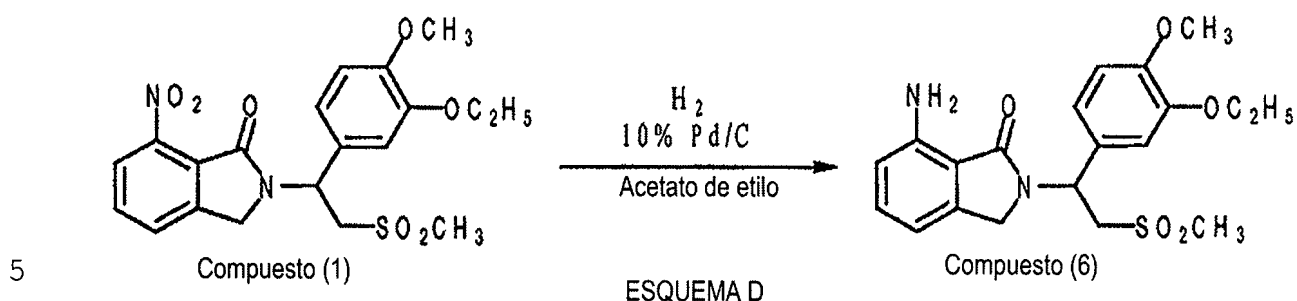
En una modalidad, la hidrogenación catalítica se realiza a temperatura ambiente. La hidrogenación catalítica
10 se realiza generalmente hasta que la reacción es sustancialmente completa. En una modalidad particular, la hidrogenación catalítica se lleva a cabo durante aproximadamente 1-24 horas a una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

La hidrogenación catalítica puede ocurrir en un disolvente. En una modalidad, la hidrogenación catalítica se lleva a cabo en un disolvente prótico, tal como alcoholes,
20 agua y sus combinaciones. En una modalidad adicional, el disolvente de alcohol se selecciona del grupo formado por metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, ter-butanol y combinaciones de los mismos. En otra modalidad, la hidrogenación catalítica se lleva a cabo en un disolvente
25 apolar, aprótico tal como 1,4-dioxano. En otra modalidad, la

hidrogenación catalítica se lleva a cabo en un disolvente aprótico polar tal como acetato de etilo, acetonitrilo, acetona, DMSO, DMF y THF. En una modalidad de interés, el disolvente es un disolvente prótico. En una modalidad
5 adicional de interés, el disolvente para la hidrogenación catalítica es el acetato de etilo.

En algunas modalidades del compuesto 7-aminoisoindolin-1-ona de la Fórmula (VII), cada uno de X^2 , X^3 y X^4 es hidrógeno. En otras modalidades, cada uno de R^1 y R^2
10 es independientemente alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono y R^3 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono. En otras modalidades, R^1 es metoxi y R^2 es etoxi. En otras modalidades, R^3 es metilo.

En una modalidad particular, el compuesto 7-aminoisoindolin-1-ona de la Fórmula (VII) es el Compuesto (6)
15 en donde X^1 es $-NH_2$; cada uno de X^2 , X^3 y X^4 es hidrógeno; R^1 es metoxi; R^2 es etoxi; y R^3 es metilo. Haciendo referencia al Esquema D a continuación, el Compuesto (6) se pueden preparar mediante la reducción del Compuesto (1) con hidrógeno en
20 presencia de 10% Pd/C al catalizador. La hidrogenación catalítica puede ocurrir a aproximadamente $40^\circ C$ durante aproximadamente 4-6 horas en acetato de etilo en presencia de 10% de Pd/C. En una modalidad adicional, la hidrogenación catalítica se produce a una presión de hidrógeno de entre
25 aproximadamente 40 y 45 psi o 2.7 a 3.1 bares.

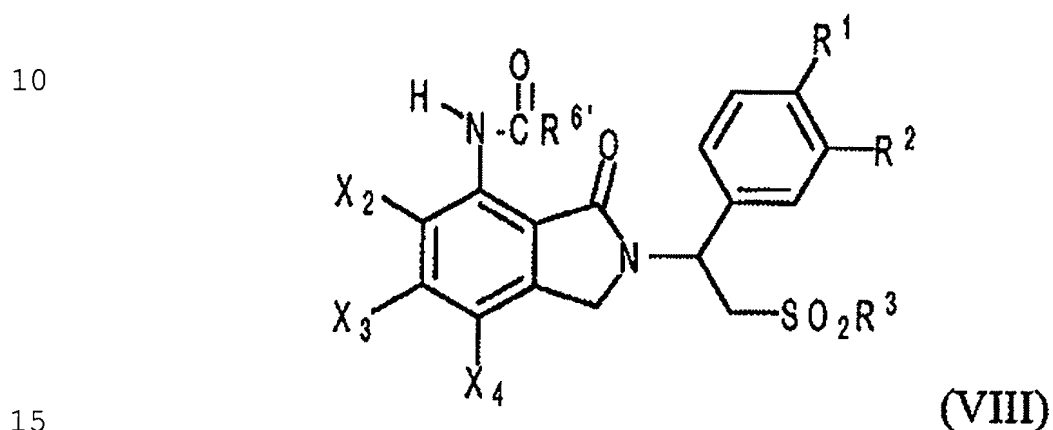


Si se desea una mezcla racémica del Compuesto (6), se puede usar una mezcla racémica del Compuesto (1). A la
10 inversa, si se desea un compuesto enantioméricamente puro (6), puede ser utilizado un compuesto enantioméricamente puro (1). Alternativamente, si se desea un compuesto enantioméricamente puro (6), se puede preparar una mezcla racémica del Compuesto (6) y luego se somete a resolución en
15 los enantiómeros mediante técnicas de resolución convencionales, tales como resolución biológica y resolución química. En una modalidad, el compuesto (6) es una mezcla racémica. En otra modalidad, el compuesto (6) es el (+)-enantiómero. En una modalidad adicional, el compuesto (6) es
20 el (-)-enantiómero.

Opcionalmente, el compuesto 7-aminoisoindolin-1-ona de la Fórmula (VII) se puede convertir en una sal de ácido por reacción de la Fórmula (VII) con un ácido en una relación molar de 1:1. Los ejemplos no limitantes de ácido adecuados
25 incluyen ácido metanosulfónico, ácido trifluoroacético, 4-

(trifluorometil) benzoico, ácido p-toluenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico. En una modalidad, la fórmula (VII) se convierte en una sal de hidrocloruro con ácido clorhídrico 12N a una temperatura entre 0°C y 22°C.

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



en donde X^2 , X^3 , X^4 , R^1 , R^2 y R^3 se definen como anteriormente; y $R^{6'}$ es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o fenilo. El compuesto de amida de la Fórmula (VIII) pueden prepararse haciendo reaccionar la amina primaria de la Fórmula (II) con el éster 2-(bromometílico) del ácido benzoico de la Fórmula (III) en donde X^1 es $-NHCOR^6$. La reacción entre la Fórmula (II) y la Fórmula (III) se ha discutido anteriormente.

Alternativamente, el compuesto de amida de fórmula (VIII) pueden prepararse haciendo reaccionar el 7-aminoisoindolin-1-ona de la Fórmula (VII) o su sal de ácido con un haluro de acilo que tiene la Fórmula $R^6-C(O)-Ha$ donde
5 R^6 se define como anteriormente y Ha es F, Cl, Br o I. La reacción entre el compuesto de fórmula (VII) o su sal de ácido y el haluro de acilo puede ocurrir en un disolvente, tal como acetato de etilo, acetona, metil etil cetona, éter dietílico, tetrahidrofurano, acetonitrilo, diclorometano, cloroformo,
10 N-metil pirrolidona, dimetilformamida, dimetilsulfóxido y mezcla de los mismos. En una modalidad, el disolvente es acetato de etilo.

La temperatura de reacción de la reacción de acilación puede ser cualquier temperatura útil para la
15 reacción de acilación de acuerdo con una persona de experiencia ordinaria en la técnica. Por ejemplo, en ciertas modalidades, la temperatura de reacción de la reacción de acilación entre el haluro de acilo y Fórmula (VII) o su sal de ácido puede estar entre aproximadamente 0°C y
20 aproximadamente 50°C. En una modalidad de interés, la temperatura de reacción es entre aproximadamente 15°C y aproximadamente 25°C.

Opcionalmente, la reacción de acilación puede producirse en presencia de un catalizador básico, tal como
25 aminas orgánicas. Los ejemplos no limitantes de aminas

orgánicas incluyen trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina y DBU, imidazol, y combinaciones de los mismos. En una modalidad de interés, el catalizador es trietilamina. En otra modalidad de interés, el catalizador es imidazol. En una
5 modalidad adicional de interés, el catalizador es N,N-diisopropletilamina.

El tiempo de reacción de la reacción de acilación puede ser cualquier período de tiempo útil para la reacción de acilación de acuerdo con una persona de experiencia
10 ordinaria en la técnica. En general, cuanto mayor sea la temperatura de reacción, más corto es el tiempo de reacción. Por ejemplo, en ciertas modalidades, el tiempo de reacción de la reacción de acilación varía de 1 a 24 horas. En una modalidad de interés, el tiempo de reacción es de entre
15 aproximadamente 4 y aproximadamente 6 horas a una temperatura de reacción entre 20°C y 25°C.

En una modalidad, el haluro de acilo se añade a una solución del compuesto de la Fórmula (VII), seguido por la adición de un catalizador básico. En otra modalidad, el
20 catalizador base se añade a una solución del compuesto de Fórmula (VII), seguido por la adición del haluro de acilo. En otra modalidad, la relación molar del catalizador base al compuesto de Fórmula (VII) está entre aproximadamente 2:1 y aproximadamente 1:2. En una modalidad adicional, la relación
25 molar está entre aproximadamente 1.4:1 y aproximadamente 1:1.

En general, cualquier haluro de acilo que puede reaccionar con una amina primaria o una amina secundaria se puede utilizar para esta modalidad. Los ejemplos no limitantes de haluros de acilo adecuados incluyen cloruro de
5 ciclopropanocarbonilo, cloruro ciclobutanocarbonilo, cloruro ciclopentanocarbonilo, cloruro de ciclohexanocarbonilo, cloruro ciclopentilacetilo, 1-metilciclohexanecarbonilo, cloruro de 3-ciclopentilpropanoilo, y cloruro cicloheptanecarbonilo, todo lo cual puede obtenerse
10 comercialmente de un proveedor, tales como Aldrich Chemicals, Milwaukee, WI, o prepararse por halogenación de los correspondientes ácidos carboxílicos (R^6COOH en donde R^6 se define como anteriormente) con un agente de halogenación. El agente de halogenación puede ser PY_3 , PY_5 o SOY_2 donde Y puede
15 ser F, Cl, Br o I. Por ejemplo, un cloruro de acilo (tal como cloruro de cicloheptanecarbonilo) se pueden preparar haciendo reaccionar el ácido carboxílico correspondiente (ácido cicloheptanecarboxílico) con $SOCl_2$ o PCl_5 . De manera similar, un bromuro de acilo se puede preparar haciendo reaccionar el
20 ácido carboxílico correspondiente con PBr_5 .

La relación entre el haluro de acilo a la Fórmula (VII) puede ser cualquier relación molar útil para la reacción de acilación de acuerdo con una persona de experiencia ordinaria en la técnica. Por ejemplo, en ciertas
25 modalidades, la relación molar del haluro de acilo a la

Fórmula (VII) es entre aproximadamente 2:1 y alrededor de 0.5:1. En otras modalidades, la relación molar está entre aproximadamente 1.75:1 y alrededor de 0.75:1. En otras modalidades, la relación molar está entre aproximadamente 1.2:1 y aproximadamente 1:1.

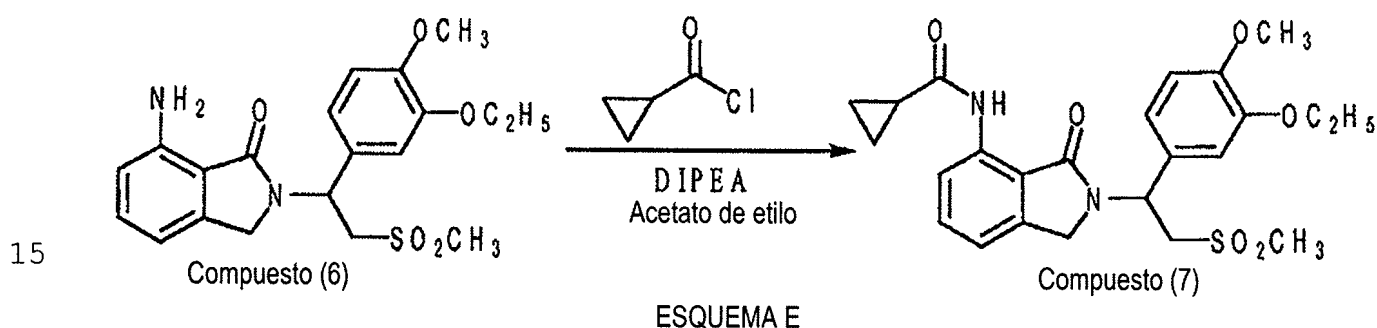
El compuesto de acilación de la Fórmula (VIII) se puede purificar por recristalización con un disolvente. En una modalidad, el disolvente es tetrahidrofurano, etanol, N-metil pirrolidona, metanol, acetato de etilo, el isopropanol, ácido acético, agua o una combinación de los mismos. En una modalidad adicional, el disolvente es una mezcla de tetrahidrofurano y etanol en una proporción de volumen de 3:1 a 1:3.

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

En una modalidad particular, el compuesto amida de fórmula (VIII) es el Compuesto (7) en donde X^1 es -NHCO-ciclopropilo; cada uno de X^2 , X^3 y X^4 es hidrógeno; R^1 es metoxi; R^2 es etoxi; y R^3 es metilo. Haciendo referencia a

continuación el Esquema E, el Compuesto (7) se puede preparar, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (6) con cloruro de ciclopropilcarbonilo en presencia de N, N-diisopropiletilamina. La reacción de acilación puede ocurrir, por ejemplo, a una temperatura de reacción entre 20°C y 25°C durante aproximadamente 4 y aproximadamente 6 horas en acetato de etilo. La relación molar de compuesto (6) a cloruro de ciclopropilcarbonilo a N,N-diisopropiletilamina es de aproximadamente 1:1.05:1.2.

10



Si se desea una mezcla racémica del compuesto (7), puede ser utilizada una mezcla racémica del Compuesto (6). A la inversa, si se desea un compuesto enantioméricamente puro (7), puede ser utilizado un compuesto enantioméricamente puro (6). Alternativamente, si un compuesto enantioméricamente puro (7) se desea, se pueden preparar una mezcla racémica del compuesto (7) y luego resolverse en los enantiómeros mediante

20

técnicas de resolución convencionales, tales como resolución biológica y resolución química.

Los compuestos isoindolina-1-ona de la Fórmula (I) pueden ser utilizados para preparar composiciones farmacéuticas para el tratamiento de una amplia gama de enfermedades y condiciones incluyendo, pero no limitando a, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, cánceres, enfermedades cardíacas, enfermedades genéticas, enfermedades alérgicas, osteoporosis y lupus.

En general, las composiciones farmacéuticas pueden comprender al menos un compuesto isoindolina-1-ona de la Fórmula (I) o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable se puede administrar a los pacientes para ser tratados por una amplia gama de enfermedades y condiciones.

Opcionalmente, las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación pueden comprender además uno o más vehículos, excipientes, diluyentes o agentes activos. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas se pueden utilizar en la preparación de formas individuales, una sola unidad de dosificación. Una sola unidad de dosificación son las formas adecuadas para administración oral, mucosal (por ejemplo, sublingual, nasal, vaginal quística, rectal, prepucial, ocular, bucal o auditiva), parenteral (por ejemplo, subcutánea, intravenosa, inyección en bolo,

intramuscular o intraarterial), tópica (por ejemplo, gotas
oculares u otras preparaciones oftálmicas), la administración
transdérmica o transcutánea a un paciente. Los ejemplos no
limitantes de formas de dosificación incluyen tabletas;
5 capletas; cápsulas, tales como cápsulas de gelatina blanda
elásticas; píldoras; trociscos; pastillas; dispersiones;
supositorios; en polvo; aerosoles (por ejemplo, aerosoles
nasales o inhaladores); geles; formas líquidas de
dosificación adecuadas para la administración oral o mucosal
10 a un paciente, incluyendo suspensiones (por ejemplo,
suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones de
aceite-en-agua o una emulsión líquida de agua en aceite),
soluciones y elixires, formas de dosificación líquidas
adecuadas para administración parenteral a un paciente; gotas
15 oculares u otras preparaciones oftálmicas adecuadas para
administración tópica y sólidos estériles (por ejemplo,
sólidos cristalinos o amorfos) que pueden ser reconstituidos
para proporcionar dosificación líquida forma adecuada para
administración parenteral a un paciente.

20 Las modalidades particulares previstas en este
documento se ilustran mediante las síntesis de 7-nitro-2-[1-
(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-1-isoindolin-
1-ona y ciclopropil-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-
(metilsulfonil)etil]-3-oxoisoindolina-4-il}carboxamida. Las
25 modificaciones de las variables que incluyen, pero no se

limitan a, los disolventes de reacción, tiempos de reacción, temperaturas de reacción, reactivos, materiales de partida, y los grupos funcionales en las modalidades particulares de la síntesis de 7-nitro-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil) etil]-1-isoindolin-1-ona y ciclopropil-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-3-oxoisoindolina-4-il} carboxamida serán evidentes para los expertos en la técnica.

10 5. EJEMPLOS

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

Una mezcla de ácido 2-metil-6-nitrobenzoico (300,0 g, 1.66 moles, de Acros Organics, Morris Plains, NJ) y ortoacetato de trimetilo (298.3 g, 2.48 moles, de Aldrich Chemicals, Milwaukee, WI) se cargó en un matraz de 3-L de 3
15 cuellos, a aproximadamente 20-25°C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó gradualmente y los componentes de bajo punto de ebullición generado durante la reacción se separaron por destilación a una temperatura interna de 95-100°C.
20 Después de 2 horas, la mezcla de reacción se enfrió a 20-25°C durante 1-2 horas. Después de heptano (1.50 L, de Aldrich Chemicals) se cargó en la mezcla de reacción durante 1.0-1.5 horas, la mezcla de reacción se sembró con 2-metil-6-
25 nitrobenzoato de metilo (0.5 g) cuando se hizo turbia. La

suspensión se enfrió a 0-5°C durante 0.5-1 horas y se mantuvo a 0-5°C durante otras 1.5-2 horas. El sólido se recogió por filtración al vacío, se lavó con heptano (3x300 ml), y se secó hasta peso constante en una charola a 30-35°C bajo un
5 vacío a 100-120 torr. El rendimiento de 2-metil-6-nitrobenzoato de metilo fue 292.0 g (91%), basado en 300.0 g de ácido 2-metil-6-nitrobenzoico. El producto se encontró que tenía una pureza de > 99% medida por HPLC basada en porcentaje de área, y un contenido de agua de <0.1% medido
10 por valoración de Karl Fisher.

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

Una mezcla de 2-metil-6-nitrobenzoato de metilo
15 (200.0 g, 1.02 moles, preparado previamente), 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (DAP, 162.0 g, 0.57 mol, Aldrich Chemicals) y acetato de metilo (1.20 L, de Aldrich Chemicals) se cargó en un matraz de 3-L de tres cuellos menos aproximadamente 20-25°C bajo nitrógeno. Después de la mezcla
20 de reacción se calentó a reflujo durante 0.5-1 horas, una solución de 2,2'-azobisisobutironitrilo (AIBN, 8.6 g, 52 mmoles, Aldrich Chemicals) en 100 ml de acetato de metilo se cargó durante 15-30 minutos. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6.5-8 horas hasta que la cantidad de
25 reaccionar 2-metil-6-nitrobenzoato de metilo fue menor que el

5-10%. La mezcla de reacción se enfrió a 15-18°C y se mantuvo a 15-18°C durante 50-60 minutos. El sólido se filtró, se lavó con agua fría (es decir, 5-10°C) acetato de metilo (2X100 ml) hasta que fue inferior al 3% de 2-bromometil-6-nitrobenzoato de metilo se mantuvo en el sólido. A continuación, después de heptano (1.00 L) se cargó en el filtrado, la fase de capa orgánica superior se lavó con 2% de salmuera (2X500 ml) y agua desionizada (1-2 x 500 ml) hasta que no era inferior a 0,5% (área porcentaje a 210 nm) de 5,5-dimetilhidantoína sin reaccionar de acuerdo con la medición por HPLC. Después la solución se concentró a presión reducida para eliminar aproximadamente 1.80-1.90 l de acetato de metilo, se cargó éter metil terc-butilo (MTBE, 300 ml). Después de la mezcla de reacción se calentó a reflujo a 65-70°C durante 10-15 minutos, la solución se enfrió a 50-55°C durante 0.5-1 horas y se sembró con 500 mg de 2-bromometil-6-nitrobenzoato de metilo a 45-50°C. La suspensión se enfrió a 20-25°C y se mantuvo a 20-25°C durante 2-3 horas. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con 5-10°C una mezcla fría de heptano y MTBE en una proporción de volumen de 1:2 (2X100 ml), y se secó hasta peso constante a 20-25°C bajo un vacío a 100-120 torr. El rendimiento de 2-bromometil-6-nitrobenzoato de metilo fue 185.2 g (66%), basado en 200,0 g de entrada de 2-metil-6-nitrobenzoato de metilo. El producto se encontró que tenía una pureza de 98% medido por HPLC

basada en porcentaje de área, y un contenido de agua de <0.1% medido por valoración de Karl Fisher.

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

Después de una mezcla de sal N-acetil-L-leucina de (1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanosulfonil-etilamina (1.10 kg, 2.46 moles), agua desionizada (4.40 L), y diclorometano (DCM, 5.50 l) se cargó en un recipiente de reacción, una solución de hidróxido de sodio (196.0 g, 4.90 moles) en 1.,00 l de agua desionizada se cargó en el recipiente de reacción durante aproximadamente 5 minutos a 15-25°C. La mezcla resultante se agitó durante al menos 10 minutos a 15-25°C y luego las fases acuosa y orgánica se separaron. El pH de la fase acuosa superior se mantuvo o ajustó a pH 13-14. Las fases se separaron y la fase acuosa superior se extrajo con DCM (2X4.4 L). El pH de la fase acuosa se mantuvo a 13-14 a lo largo de las extracciones. Los extractos se combinaron DCM y se lavó con agua desionizada (3.3 l) hasta que el pH de la fase acuosa alcanzó 11 o menos. DCM se eliminó al vacío por debajo de 35°C. El contenido de agua del sólido residual debe ser <0.1% p/p, medido por valoración de Karl Fisher. El sólido residual se secó azeotrópicamente con más DCM. El sólido se secó hasta peso constante a vacío a 30-35°C para dar (1S)-1-(3-etoxi-4-

metoxifenil)-2-metanosulfonil-etilamina como un polvo blanco (639.0 a 672.0 g, 95-100% de rendimiento).

Ejemplo 4A-Preparación del Compuesto (1)

5 El Compuesto (1) se preparó mediante el siguiente procedimiento. Una mezcla de 2-bromometil-6-nitrobenzoato de metilo (100.0 g, 365 mmoles, preparado previamente en el Ejemplo 2), (1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-methanesulfoniletilamina (104.7 g, 383 mmoles, preparado
10 previamente en el Ejemplo 3), hidrógeno carbonato de sodio (67.5 g, 8.03 moles, Aldrich Chemicals) y dimetilformamida (500 ml) se cargó en un matraz de 1-L de 3 cuellos, a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó gradualmente a una temperatura interna de 70-75°C
15 durante dos horas hasta que hubo menos de <2% de metilo sin reaccionar 2-bromometil-6-nitrobenzoato de metilo. La mezcla de reacción se calentó gradualmente a una temperatura interna de 95-100°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 20-25°C y se transfirió a un embudo de adición de 1 L.
20 Después de agua purificada (1500 ml) se cargó en un matraz de 5-L de 3 cuellos, la mezcla de reacción en el embudo de adición se añadió al agua en el matraz de 5 L de 3 cuellos, a temperatura ambiente durante 1-2 horas manteniendo una temperatura interna por debajo de 30°C. La mezcla de reacción
25 se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El sólido se

separó por filtración a vacío, se lavó con agua (3X300 ml) y metanol (2X400 ml), y después se cargó en un matraz de 2 L de 3 cuellos, seguido de metanol (1000 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura
5 ambiente. El sólido se recogió por filtración al vacío, se lavó con 200 ml (2 vol) de metanol y se secó hasta peso constante a 40-45°C bajo un vacío a 100-120 torr. El rendimiento del Compuesto (1) fue de 123.0 g (78%), basado en
10 entrada de 100.0 g de 2-metil-bromometil-6-nitrobenzoato de metilo. El producto se encontró que tenía una pureza de > 99% medida por HPLC basada en porcentaje de área, y un contenido de agua de <0.1% medido por valoración de Karl Fisher.

Ejemplo 4B - Preparación alternativa del Compuesto

15 (1)

El Compuesto (1) también se preparó por el siguiente procedimiento. Una mezcla de 2-bromometil-6-nitrobenzoato de metilo (100.0 g, 365 mmoles, preparado previamente en el Ejemplo 2), (1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-
20 2-metanosulfonil-etilamina (104.7 g, 383 mmoles, preparado previamente en el Ejemplo 3), y polvo de carbonato de potasio (100.8 g, 730 mmol, Aldrich Chemicals) se suspendió en acetonitrilo (500 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo a 81-83°C durante
25 aproximadamente dos horas hasta que no era inferior a 2% de

2-bromometil-6-nitrobenzoato de metilo sin reaccionar. Después de la mezcla de reacción se enfrió a 45-50°C, metanol (200 ml) se cargó sobre 5-10 minutos. Después la mezcla se dejó enfriar a 20-25°C y se agitó durante 2 horas, el agua desionizada (1.40 l) se cargó sobre 0.5-1 horas y se agitó a 20-25°C durante 30 minutos y a 0-5°C durante 1-2 horas. El sólido se filtró, se lavó con agua desionizada (3X300 ml), y se secó a <10% de contenido de agua medida por valoración de Karl Fisher. El sólido se suspendió en metanol (750 ml) y calentó a reflujo para 1-1,5 horas. La suspensión se enfrió a 0-5°C durante 1.5-2 horas y se mantuvo a 0-5°C durante 1-1,5 horas. El sólido se filtró, se lavó con metanol 0-5°C (2X200 ml) y heptano (200 ml), y luego se secó a 40-45°C bajo vacío hasta un peso constante. El rendimiento del Compuesto (1) fue 148.0 g (93%), basado en 100.0 g de entrada 2-bromometil-6-nitrobenzoato de metilo. El producto se encontró que tenía una pureza de > 99% medida por HPLC basada en porcentaje de área y un contenido de agua de <1.0% medido por valoración de Karl Fisher.

20

Ejemplo 5 - Preparación del Compuesto (7)

Una mezcla del Compuesto (1) (60 g, 138 mmoles, preparado previamente en el Ejemplo 4, 10% de Pd/C (50% en húmedo, 2.4 g, 4% en peso, de Johnson Matthey, Londres, Reino Unido), acetato de etilo (780 ml) se cargó en un recipiente

25

de Parr a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después la mezcla se purgó con nitrógeno tres veces y con hidrógeno tres veces, la mezcla de reacción se calentó a 40°C y luego se eliminó el calor. La mezcla de reacción se agitó con
5 hidrógeno a una presión entre 2.7-3.1 bares durante 4-6 horas hasta que fue $\leq 3\%$ del intermedio de hidroxilamina. La mezcla de reacción se enfrió a 20-25°C. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite (2.54 cm de espesor) y luego la cama se lavó con acetato de etilo (120 ml). El
10 filtrado se transfirió a un matraz de 3 l de 3 cuellos, equipado con un embudo de adición de 50 ml. Después de N,N-diisopropiletilamina (29 ml, 165 mmol) se cargaron en el matraz, el embudo de adición se cargó con cloruro de ciclopropilcarbonilo (13.0 ml, 145 mmol, Aldrich Chemicals).
15 El cloruro de ciclopropilcarbonilo se añadió a temperatura ambiente durante 1-2 horas a una temperatura interna por debajo de 30°C. La mezcla de reacción se agitó durante 2-4 horas a temperatura ambiente. Después de que se añadió heptano (300 ml), la mezcla de reacción se agitó durante 4-6
20 horas. El sólido se recogió por filtración al vacío, se lavó con HCl 2N (2X300 ml), agua (2X300 ml) y después heptano (2X300 ml). El producto bruto se secó a 40-45°C bajo un vacío a 100-120 torr a un peso constante. El rendimiento del compuesto crudo (7) fue de 58 g (88%), sobre la base de 60.0
25 g de entrada del Compuesto (1).

Ejemplo 6 - Recristalización del Compuesto (7)

Una mezcla de compuesto bruto (7) (95.2 g, preparado previamente en el Ejemplo 5) y tetrahidrofurano (THF, 1.43 l) se cargó en un matraz de 3L a 20-25°C bajo 5 nitrógeno. La suspensión se calentó a 60-65°C hasta que se logró la disolución. La suspensión se filtró a 45-50°C y el sólido se lavó con 95 ml de THF precalentado a 45-55°C. Después de aproximadamente 950-1150 ml de THF se separó por destilación a presión normal durante 30-60 minutos, etanol 10 absoluto (950 ml) se cargó a 55-60°C durante 5-10 minutos. Acerca de 350-400 ml de disolventes se eliminó a presión normal hasta que la temperatura interna se elevó a 72-74°C. La suspensión resultante se puso a reflujo a 72-75°C durante 30-60 minutos, se enfrió a 20-25°C durante 1-2 horas y se 15 mantuvo a 20-25°C durante otras 1-2 horas. El sólido se recogió por filtración al vacío, se lavó con etanol absoluto (240-280 ml) y heptano (240-280 ml), y luego se secó en charola a 50-55°C en un vacío a 130-140 torr a un peso constante. El rendimiento del producto cristalino blanco 20 apagado era (88.0-91.0 g, 92-96%).

La presente descripción no debe ser limitado en su alcance por modalidades específicas descritas en los ejemplos que pretenden ser ilustraciones y cualesquiera modalidades que son funcionalmente equivalentes están dentro del alcance 25 proporcionada aquí. De hecho, diversas modificaciones en

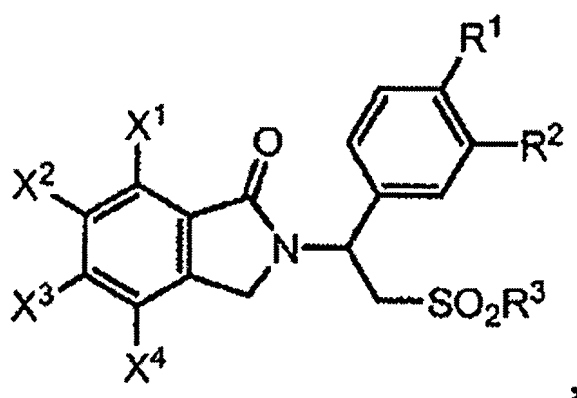
adición a las que aquí se muestran y describen serán evidentes para los expertos en la técnica y están destinadas a caer dentro de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula:

5

10

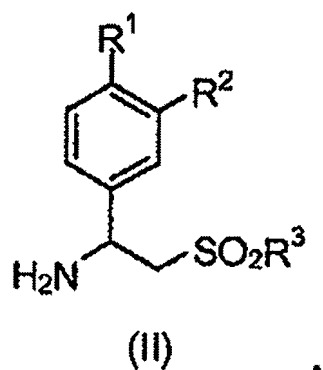


o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos,

15

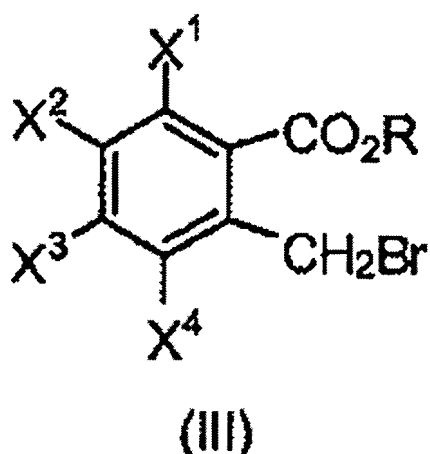
que comprende el paso de hacer reaccionar una amina primaria de fórmula (II)

20



25

o una sal del mismo,
con un éster del ácido 2-(bromometil) benzoico de
la Fórmula (III).



en presencia de una base inorgánica, en donde:
R es alquilo o arilo;
cada uno de R¹ y R² es independientemente hidrógeno,
15 alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de
carbono, ciano, o cicloalcoxi de 3 a 18 átomos de carbono;
R³ es hidroxilo, alquilo de 1 a 8 átomos de
carbono, fenilo, bencilo o NR⁴R⁵;
cada uno de X¹, X², X³ y X⁴ es independientemente
20 hidrógeno, halo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi
de 1 a 4 átomos de carbono, nitro, ciano, hidroxilo, o -NR⁴R⁵,
o dos cualesquiera de X¹, X², X³ y X⁴ en átomos de carbono
adyacentes, junto con el anillo de fenileno representado,
forma naftilidieno;

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

uno de R^4 y R^5 es hidrógeno, y el otro es $-COR^6$, o $-SO_2R^6$; o

5 R^4 y R^5 tomados juntos son tetrametileno, pentametileno, hexametileno, o

$-CH_2CH_2X^5CH_2CH_2-$ en el que X^5 es $-O-$, $-S-$, o $-NH_2$;

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

10 uno de R^4 y R^5 es hidrógeno y el otro es $-COR^6$, o $-SO_2R^6$; o

$R^{4'}$ y $R^{5'}$ tomados juntos son tetrametileno, pentametileno, hexametileno, o $-CH_2CH_2X^{5'}CH_2CH_2-$ en el que X^5 es $-O-$, $-S-$, o $-NH_2$; y

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

2.- El proceso de la reivindicación 1, donde la base inorgánica es un hidróxido de metal, un carbonato de metal, un carbonato de metal de hidrógeno, un hidruro metálico, o una combinación de los mismos.

3.- El proceso de la reivindicación 2, en el que el hidróxido de metal es el hidróxido de potasio o hidróxido de sodio.

4.- El proceso de la reivindicación 2, en el que el carbonato de metal es el carbonato de potasio o carbonato de sodio.

5 5.- El proceso de la reivindicación 2, en donde el hidrógeno carbonato de metal es hidrógeno carbonato de potasio o carbonato ácido de sodio.

6.- El proceso de la reivindicación 1, caracterizado porque el disolvente en el que la reacción que se produce entre (II) y (III) es acetonitrilo.

10 7.- El proceso de la reivindicación 6, en el que la temperatura de reacción es el punto de ebullición de acetonitrilo.

8.- El proceso de la reivindicación 1, en donde la relación molar de Fórmula (III) a la Fórmula (II) es de 15 aproximadamente 1:0.8 a aproximadamente 1:1.3.

9.- El proceso de la reivindicación 1, caracterizado porque se utiliza un (S)-isómero enantioméricamente puro de la Fórmula (II).

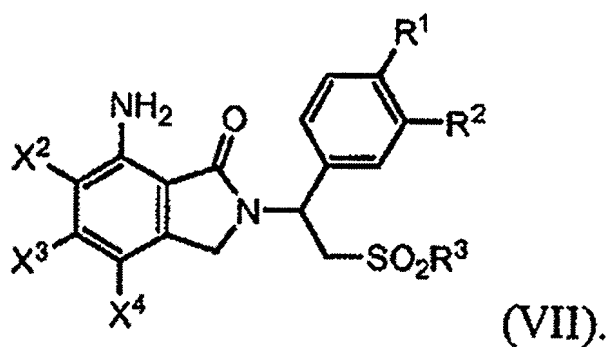
20 10.- El proceso de la reivindicación 1, caracterizado porque se utiliza un (R)-isómero enantioméricamente puro de la Fórmula (II).

11.- El proceso de la reivindicación 1, en donde X¹ es nitro.

25 12.- El proceso de la reivindicación 11, que comprende además el paso de reducir a nitro usando un agente

reductor para obtener un compuesto 7-aminoisoindolin-1-ona de la siguiente Fórmula (VII):

5



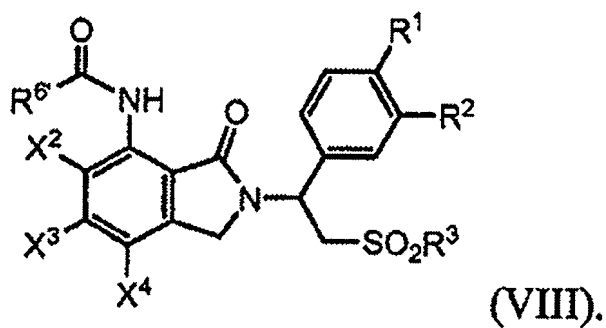
10

13.- El proceso de la reivindicación 13, en donde el agente reductor es Pd/C e hidrógeno.

15

14.- El proceso de la reivindicación 12, que comprende además el paso de hacer reaccionar Fórmula (VII) con un haluro de acilo ($R^6-C(O)-\text{halógeno}$) para obtener un compuesto de amida de la siguiente Fórmula (VIII):

20



15.- El proceso de la reivindicación 14, en el que se utiliza un (S)-isómero enantioméricamente puro de la Fórmula (VII).

16.- El proceso de la reivindicación 14, en el que
5 se utiliza un (R)-isómero enantioméricamente puro de la Fórmula (VII).

17.- El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 11, 12 y 14-16, en donde X^2-X^4 son todos hidrógeno, R^1 es metoxi, R^2 es etoxi, y R^3 es metilo.

RESUMEN

Se describen métodos para la preparación de compuestos de isoindolin-1-ona.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 9516-895-228	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2010/052005	International filing date (day/month/year) 08/10/2010	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 09/10/2009
Applicant CELGENE CORPORATION		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

☒ the international application in the language in which it was filed

☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III)

4. With regard to the **title**,

☒ the text is approved as submitted by the applicant

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

☒ the text is approved as submitted by the applicant

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

75

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2010/052005

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D209/46 C07D209/48 ADD.		
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) C07D		
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, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2004/254214 A1 (MAN HON-WAH [US] ET AL) 16 December 2004 (2004-12-16) cited in the application page 17, paragraph 0153 examples 18,19,28 -----	1-17
X	WO 2004/060313 A2 (CELGENE CORP [US]; MULLER GEORGE W [US]; MAN HON-WAH [US]; ZHANG WEIHO) 22 July 2004 (2004-07-22) paragraph [0090]; example 35 -----	1-17
X	US 2006/084815 A1 (MULLER GEORGE W [US] ET AL) 20 April 2006 (2006-04-20) paragraph [0064]; example 14 -----	1-17
X,P	US 2010/129363 A1 (ZELDIS JEROME B [US] ET AL) 27 May 2010 (2010-05-27) paragraphs [0195], [0198], [0199], [0201] -----	1-17
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family 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 15 December 2010		Date of mailing of the international search report 22/12/2010
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Scheid, Günther

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2010/052005

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2004254214 A1	16-12-2004	US 2006058362 A1 US 2009131505 A1	16-03-2006 21-05-2009
WO 2004060313 A2	22-07-2004	AT 449081 T AU 2003303511 A1 BR 0317885 A CA 2511843 A1 CN 1802353 A EP 1587474 A2 ES 2333220 T3 JP 2006515310 T KR 20050090435 A MX PA05006998 A NZ 541487 A US 2009143382 A1 US 2004204448 A1 ZA 200505308 A	15-12-2009 29-07-2004 06-12-2005 22-07-2004 12-07-2006 26-10-2005 18-02-2010 25-05-2006 13-09-2005 18-08-2005 28-11-2008 04-06-2009 14-10-2004 25-10-2006
US 2006084815 A1	20-04-2006	AU 2005280499 A1 BR PI0513843 A CA 2577222 A1 CN 101031546 A EP 1778635 A2 JP 2008508299 T KR 20070047808 A US 2009148388 A1 US 2007244183 A1 WO 2006025991 A2 ZA 200701661 A	09-03-2006 06-05-2008 09-03-2006 05-09-2007 02-05-2007 21-03-2008 07-05-2007 11-06-2009 18-10-2007 09-03-2006 29-10-2008
US 2010129363 A1	27-05-2010	NONE	

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE

Fecha: 2012-04-04 14:17:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 76

☐ Indicación que se solicita una patente.

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Descripción de la invención

☐ Dibujos de ser estos pertinentes

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒ Indicación que se solicita una PCT

☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☐ Dibujos de ser estos pertinentes

☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐ Indicación que se solicita Diseño industrial

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Representación gráfica de un esquema de trazado

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐