



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 584**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4035 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07838415 .3**

96 Fecha de presentación : **14.09.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2076260**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.07.2009**

54

Título: **Compuestos de N-metilaminometil-isoindol y composiciones que los comprenden y métodos que usan los mismos.**

30

Prioridad: **15.09.2006 US 845227 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.06.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.06.2011

73

Titular/es: **Celgene Corporation**
86 Morris Avenue
Summit, New Jersey 07901, US

72

Inventor/es: **Muller, George, W. y**
Chen, Roger, S.C.

74

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 361 584 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos de N-metilaminometil-isoindol y composiciones que los comprenden y métodos que usan los mismos

1. CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a compuestos de N-metilaminometil-isoindol. También se divulgan composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y métodos para tratar, prevenir y manejar diversos trastornos.

2. ANTECEDENTES DE LA INVENCION

2.1 PATOBIOLOGÍA DEL CÁNCER Y OTRAS ENFERMEDADES

El cáncer se caracteriza principalmente por un incremento en el número de células anormales derivadas de un tejido normal, la invasión de tejidos adyacentes por estas células anormales, o la extensión linfática o transportada por la sangre de células malignas a nódulos linfáticos regionales y a zonas distales (metástasis). Los datos clínicos y los estudios biológicos moleculares indican que el cáncer es un proceso multietápico que comienza con pequeños cambios preneoplásticos, que bajo ciertas condiciones pueden avanzar hasta neoplasia. La lesión neoplástica puede progresar clonalmente y desarrollar una capacidad creciente para la invasión, el crecimiento, la metástasis y la heterogeneidad, especialmente bajo condiciones en las que las células neoplásticas escapan de la vigilancia inmunitaria del huésped. Roitt, I., Brostoff, J y Kale, D., *Immunology*, 17.1-17.12 (3ª ed., Mosby, St. Louis, Mo., 1993).

Existe una gran variedad de cánceres que se describen con detalle en la bibliografía médica. Ejemplos incluyen cáncer de pulmón, colon, recto, próstata, mama, cerebro e intestino. La incidencia del cáncer continúa ascendiendo a medida que la población general envejece, a medida que se desarrollan nuevos cánceres y a medida que crecen las poblaciones susceptibles (p. ej., personas infectadas con sida o excesivamente expuestas a la luz solar). Sin embargo, las opciones para el tratamiento del cáncer son limitadas. Por ejemplo, en el caso de los cánceres de sangre (p. ej., mieloma múltiple), están disponibles pocas opciones de tratamiento, especialmente cuando falla la quimioterapia convencional y el trasplante de médula ósea no es una opción. Por lo tanto, existe una enorme demanda de nuevos métodos y composiciones que puedan usarse para tratar a pacientes con cáncer.

Muchos tipos de cánceres están asociados con la formación de nuevos vasos sanguíneos, un proceso conocido como angiogénesis. Se han dilucidado varios de los mecanismos implicados en la angiogénesis inducida por tumores. El más directo de estos mecanismos es la secreción por las células tumorales de citoquinas con propiedades angiogénicas. Ejemplos de estas citoquinas incluyen factor de crecimiento fibroblástico ácido y básico (a,b-FGF), angiogenina, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y TNF- α . Alternativamente, las células tumorales pueden liberar péptidos angiogénicos a través de la producción de proteasas y la ruptura subsiguiente de la matriz extracelular cuando se almacenan algunas citoquinas (p. ej., b-FGF). La angiogénesis también puede inducirse indirectamente a través del reclutamiento de células inflamatorias (particularmente macrófagos) y su liberación subsiguiente de citoquinas angiogénicas (p. ej., TNF- α , bFGF).

Una variedad de otras enfermedades y trastornos también se asocian con, o se caracterizan por, una angiogénesis no deseada. Por ejemplo, la angiogénesis aumentada o desregulada se ha relacionado con un número de enfermedades y dolencias médicas que incluyen, pero no se limitan a, enfermedades neovasculares oculares, enfermedades neovasculares coroidales, enfermedades neovasculares retinales, rubeosis (neovascularización del ángulo), enfermedades virales, enfermedades genéticas, enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas y enfermedades autoinmunes. Ejemplos de tales enfermedades y dolencias incluyen, pero no se limitan a: retinopatía diabética; retinopatía del prematuro; rechazo de injerto corneal; glaucoma neovascular; fibroplasia retrolental; artritis; y vitreoretinopatía proliferativa.

De acuerdo con esto, compuestos que puedan controlar la angiogénesis o inhibir la producción de ciertas citoquinas, incluyendo TNF- α , pueden usarse en el tratamiento y la prevención de diversas enfermedades y dolencias.

2.2 MÉTODOS PARA TRATAR EL CÁNCER

La terapia actual contra el cáncer puede implicar cirugía, quimioterapia, terapia hormonal y/o tratamiento por radiación para erradicar células neoplásticas en un paciente (véase, p. ej., Stockdale, 1998, *Medicine*, vol. 3, Rubenstein y Federman, eds., Capítulo 12, Sección IV). Recientemente, la terapia contra el cáncer podría también implicar terapia biológica o inmunoterapia. Todos estos enfoques plantean desventajas significativas para el paciente. La cirugía, por ejemplo, puede estar contraindicada debido a la salud de un paciente o puede ser inaceptable para el paciente. Adicionalmente, la cirugía puede no extirpar completamente el tejido neoplástico. La terapia por radiación solo es eficaz cuando el tejido neoplástico exhibe una sensibilidad superior a la radiación que el tejido normal. La terapia por radiación también puede provocar a menudo efectos secundarios graves. La terapia hormonal raramente se administra como un único agente. Aunque la terapia hormonal puede ser eficaz, a menudo se usa para prevenir o retrasar la recaída del cáncer después de que otros tratamientos hayan retirado la mayoría de las células cancerosas. Las terapias biológicas y las inmunoterapias son limitadas en número y pueden producir efectos secundarios tales como erupciones o inflamaciones, síntomas similares a gripe, incluyendo fiebre,

escalofríos y fatiga, problemas del tracto digestivo o reacciones alérgicas.

Con respecto a la quimioterapia, existe una variedad de agentes quimioterapéuticos disponibles para el tratamiento del cáncer. Una mayoría de los agentes quimioterapéuticos para el cáncer actúan al inhibir la síntesis de DNA, bien directamente o bien indirectamente al inhibir la biosíntesis de precursores de trifosfato de desoxirribonucleótido, para prevenir la replicación de DNA y la división celular concomitante. Gilman et ál., Goodman y Gilman: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Décima Ed. (McGraw Hill, Nueva York).

A pesar de la disponibilidad de una variedad de agentes quimioterapéuticos, la quimioterapia tiene muchas desventajas. Stockdale, *Medicine*, vol. 3, Rubenstein y Federman, eds., cap. 12, sec. 10, 1998. Casi todos los agentes quimioterapéuticos son tóxicos, y la quimioterapia provoca efectos secundarios significativos y a menudo peligrosos, incluyendo náuseas intensas, depresión de la médula ósea e inmunosupresión. Adicionalmente, incluso con la administración de combinaciones de agentes quimioterapéuticos, muchas células tumorales son resistentes o desarrollan resistencia a los agentes quimioterapéuticos. De hecho, esas células resistentes a los agentes quimioterapéuticos particulares usados en el protocolo de tratamiento a menudo resultan ser resistentes a otros fármacos, incluso si esos agentes actúan mediante un mecanismo diferente a los de los fármacos usados en el tratamiento específico. Este fenómeno se denomina resistencia pleiotrópica al fármaco o a múltiples fármacos. Debido a la resistencia a fármacos, muchos cánceres resultan o se hacen refractarios a los protocolos de tratamiento quimioterapéutico estándar.

Otras enfermedades o afecciones asociadas con, o caracterizadas por, una angiogénesis no deseada también son difíciles de tratar. Sin embargo, se ha propuesto que algunos compuestos tales como protamina, hepaína y esteroides son útiles en el tratamiento de ciertas enfermedades específicas. Taylor et ál., *Nature* 297:307 (1982); Folkman et ál., *Science* 221:719 (1983) y las Pat. de EE. UU. N° 5.001.116 y 4.994.443.

Todavía hay una necesidad significativa de métodos seguros y eficaces para tratar, prevenir y manejar el cáncer y otras enfermedades y dolencias, particularmente para enfermedades que sean refractarias a tratamientos estándar, tales como cirugía, terapia por radiación, quimioterapia y terapia hormonal, mientras que reducen o evitan las toxicidades y/o los efectos secundarios asociados con las terapias convencionales.

3. SUMARIO DE LA INVENCION

Esta invención se dirige, en parte, a compuesto de N-metilaminometil-isoindol y sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos (p. ej.; hidratos) o estereoisómeros.

Esta invención también abarca métodos para tratar y manejar diversas enfermedades y trastornos. Los métodos comprenden administrar a un paciente que necesite tal tratamiento o manejo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de esta invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o estereoisómeros.

La invención también abarca métodos para prevenir diversas enfermedades y trastornos, que comprenden administrar a un paciente que necesite tal prevención una cantidad profilácticamente eficaz de un compuesto de esta invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos o estereoisómeros.

Esta invención también abarca composiciones farmacéuticas, formas de dosificación unitaria simples, regímenes de dosificación y estuches que comprenden un compuesto de esta invención, composiciones farmacéuticas, formas de dosificación unitarias simples, regímenes de dosificación y estuches ("kits") que comprenden un compuesto de esta invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, estereoisómeros o clatratos.

4. DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En una realización, esta invención abarca compuestos de N-metilaminometil-isoindol, y sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o estereoisómeros.

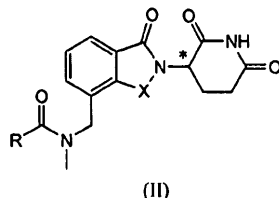
En otra realización, esta invención abarca compuestos de fórmula (II) para el uso en métodos para tratar, manejar y prevenir diversas enfermedades y trastornos, que comprenden administrar a un paciente que necesite tal tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz de un compuesto de esta invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o estereoisómeros. Ejemplos de enfermedades y trastornos se describen en la presente memoria.

En realizaciones particulares, un compuesto de esta invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o estereoisómeros, se administra en combinación con otro fármaco ("segundo agente activo") o tratamiento. Los segundos agentes activos incluyen moléculas pequeñas y moléculas grandes (p. ej., proteínas y anticuerpos), ejemplos de las cuales se proporcionan en la presente memoria, así como células pluripotenciales. Métodos, o terapias, que pueden usarse en combinación con la administración de compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, cirugía, transfusiones de sangre, inmunoterapia, terapia biológica, terapia por radiación y otras terapias no basadas en fármacos usadas actualmente para tratar, prevenir o manejar diversos trastornos descritos en la presente memoria.

Esta invención también abarca composiciones farmacéuticas (p. ej., formas de dosificación unitaria simples) que pueden usarse en los métodos divulgados en la presente memoria. Composiciones farmacéuticas particulares comprenden un compuesto de esta invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o estereoisómeros, y opcionalmente un segundo agente activo.

5 4.1 COMPUESTOS

En una realización, esta invención abarca compuestos de fórmula (II):



y sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o estereoisómeros, en los que:

* indica un centro quiral;

10 X es CH₂ o C=O;

R es alquilo(C₁-C₆); alcoxi(C₁-C₆); amino; alquil(C₁-C₆)-amino; dialquilamino, en el que cada uno de los grupos alquilo es independientemente alquilo(C₁-C₆); alquil(C₀-C₄)-arilo(C₆-C₁₀), opcionalmente sustituido con uno o más alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆) o halógeno; heteroarilo de 5 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo(C₁-C₆); -NHR'; o alquil(C₀-C₈)-N(R'')₂;

15 R' es: alquilo(C₁-C₆);

alquil(C₀-C₄)-arilo(C₆-C₁₀), opcionalmente sustituido con uno o más de:

alquilo(C₁-C₆), dicho propio alquilo opcionalmente sustituido con uno o más halógeno,

alcoxi(C₁-C₆), dicho propio alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más halógeno,

alquilen(C₁-C₆)-dioxí, o

20 halógeno; o

heteroarilo de 5 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo(C₁-C₆); y

cada presencia de R'' es independientemente H, alquilo(C₁-C₈), alquenilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), bencilo, arilo(C₆-C₁₀), heteroarilo de 5 a 10 miembros, o alquil(C₀-C₈)-C(O)O-alquilo(C₁-C₈).

En una realización, X es C=O. En otra realización, X es CH₂.

25 En una realización, R es alquilo(C₁-C₆). En ciertas realizaciones específicas, R es metilo, etilo, propilo, ciclopropilo o hexilo.

En otra realización, R es alcoxi(C₁-C₆). En ciertas realizaciones específicas, R es t-butoxi,

30 En otra realización, R es amino. En otra realización, R es alquil(C₁-C₆)-amino. En otra realización, R es dialquilamino, en el que cada uno de los grupos alquilo es independientemente alquilo(C₁-C₆). En ciertas realizaciones específicas, R es dimetilamino.

En otra realización, R es (C₀-C₄)alquil-arilo(C₆-C₁₀), opcionalmente sustituido con uno o más alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆) o halógeno. En ciertas realizaciones específicas, R es fenilo o -CH₂-fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más metilo y/o halógeno.

35 En otra realización, R es heteroarilo de 5 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo(C₁-C₆). En ciertas realizaciones específicas, R es piridilo o furanilo.

En otra realización, R es -NHR'.

En una realización, R' es alquilo(C₁-C₆), opcionalmente sustituido con uno o más halógeno. En ciertas realizaciones específicas, R' es metilo, etilo, propilo, t-butilo, ciclohexilo o trifluorometilo.

40 En otra realización, R' es alquil(C₀-C₄)-arilo(C₆-C₁₀), opcionalmente sustituido con uno o más alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), alquilen(C₁-C₆)-dioxí o halógeno. En ciertas realizaciones específicas, R' es fenilo, opcionalmente

sustituido con uno o más de metilo, metoxi y/o cloruro. En otra realización, R' es naftilo. En otra realización, R' es fenilo, sustituido con alquilen(C₁-C₆)-dioxi, específicamente, metilendioxi. En otra realización, R' es toluilo.

En otra realización, R' es heteroarilo de 5 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo(C₁-C₆). En ciertas realizaciones específicas, R' es piridilo o naftilo.

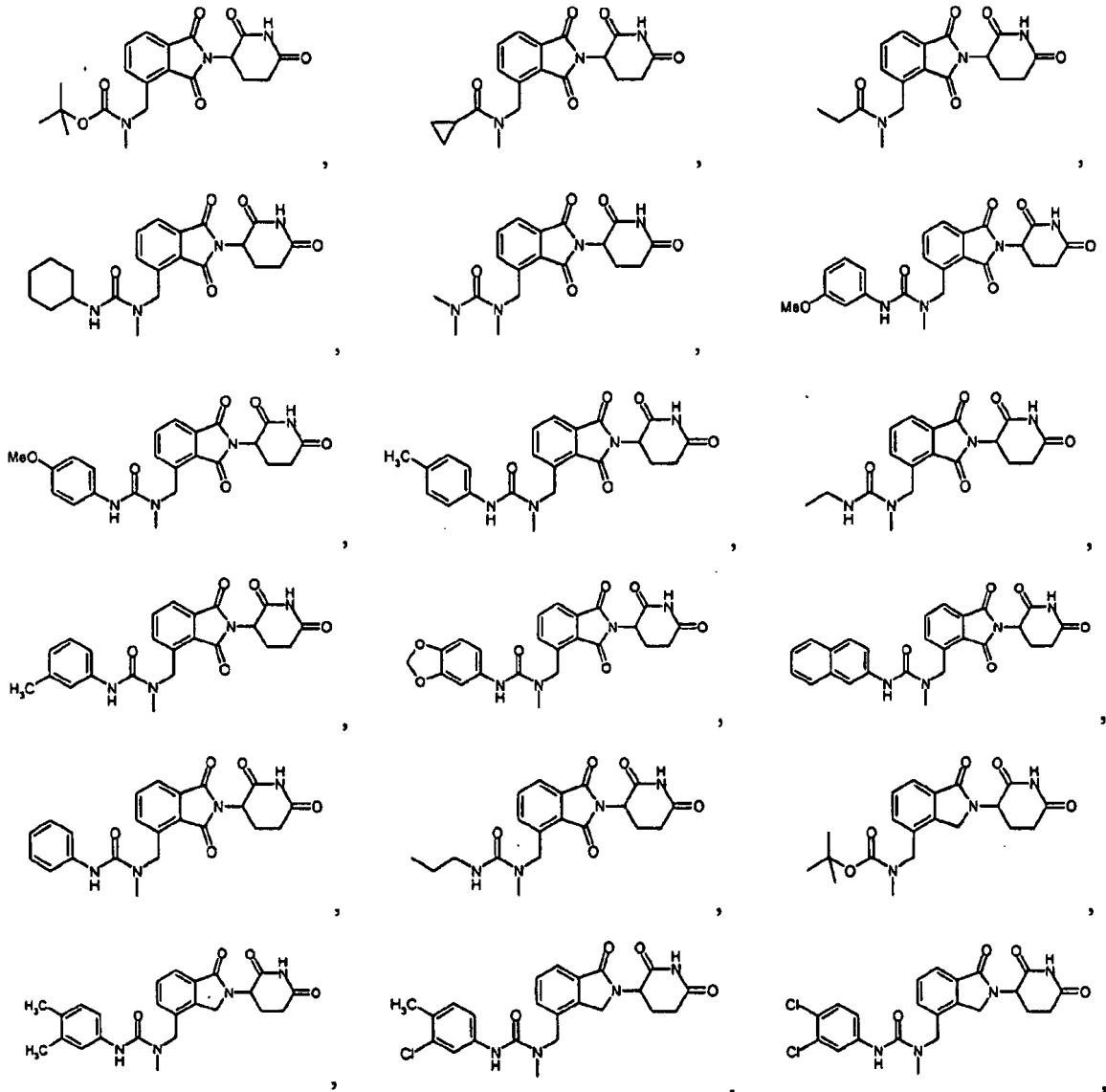
5 En una realización, R es alquil(C₀-C₈)-N(R'')₂.

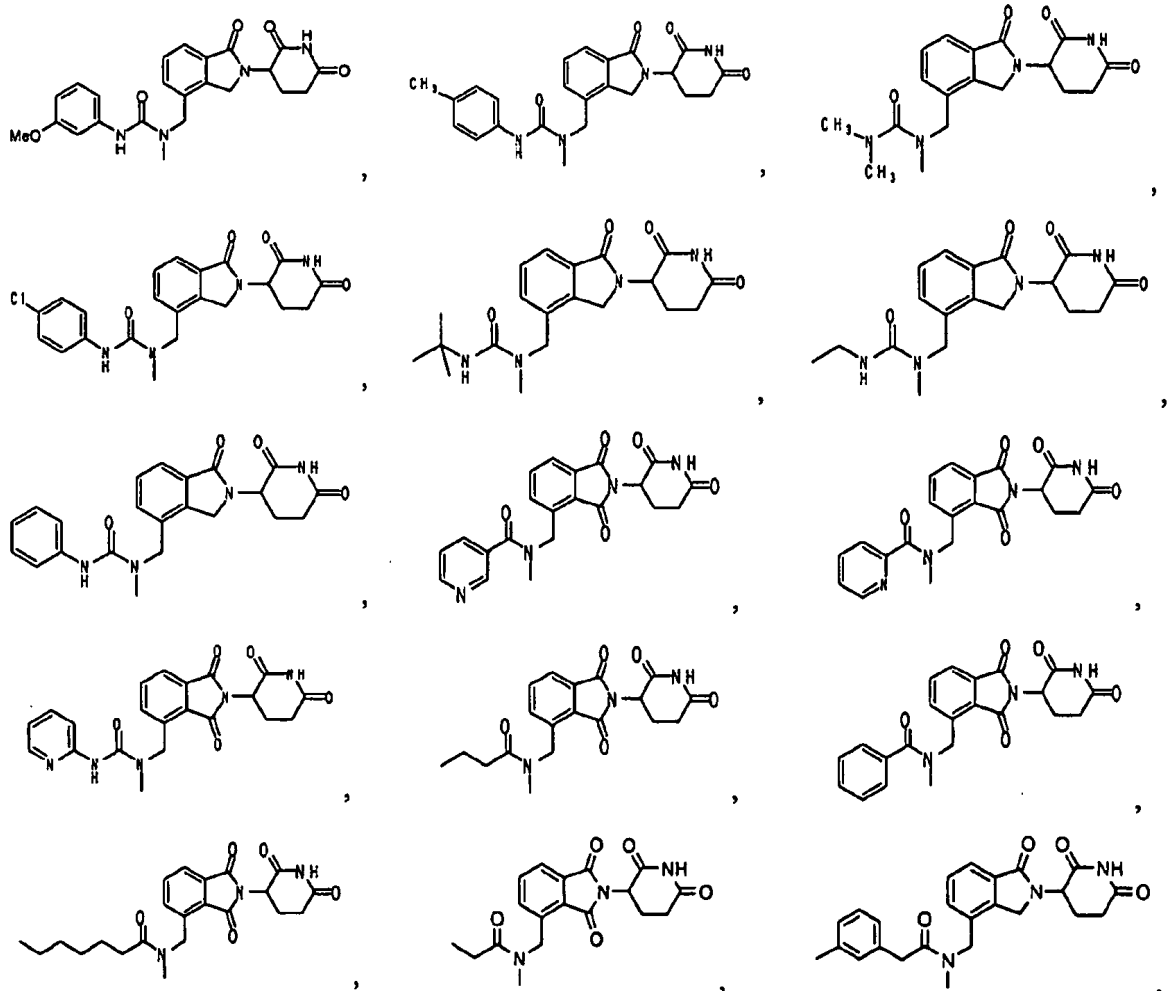
En otra realización, R'' es H. En otra realización, R'' es alquilo(C₁-C₈). En otra realización, R'' es alqueniilo(C₂-C₈). En otra realización, R'' es alquiniilo(C₂-C₈). En otra realización, R'' es bencilo. En otra realización, R'' es arilo(C₆-C₁₀). En otra realización, R'' es heteroarilo de 5 a 10 miembros. En otra realización, R'' es alquil(C₀-C₈)-C(O)O-alquilo(C₁-C₈), en particular,

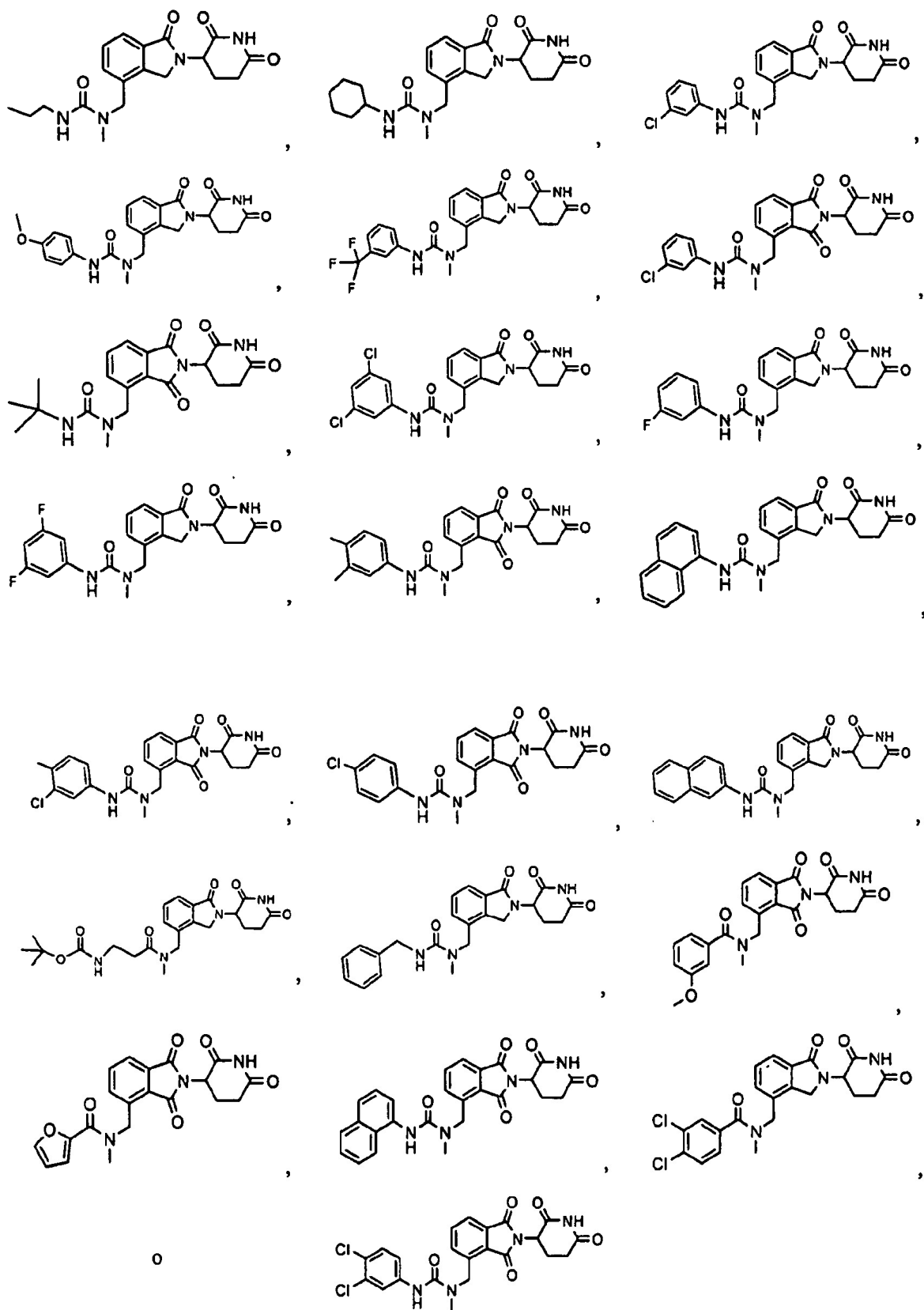
10 -COO-isobutilo.

En otras realizaciones, esta invención abarca cualquier combinación de X, R y/o R' según se indica anteriormente.

Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, los listados posteriormente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos (p. ej., hidratos) o estereoisómeros:







5 Según se usa en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales preparadas a partir de ácidos atóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Ácidos atóxicos adecuados incluyen ácidos inorgánicos y orgánicos tales como, pero no limitados a, ácidos acético, algínico, antranílico, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico,

etenosulfónico, fórmico, fumárico, furoico, glucónico, glutámico, glucorénico, galacturónico, glicídico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fenilacético, propiónico, fosfórico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico y similares. Son adecuados los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico y sulfúrico.

- 5 Según se usa en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, el término "solvato" significa un compuesto proporcionado en la presente memoria o una de sus sales que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de disolvente unido por fuerzas intermoleculares no covalentes. Cuando el disolvente es agua, el solvato es un hidrato.

- 10 Según se usa en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, el término "profármaco" significa un derivado de un compuesto que puede hidrolizarse, oxidarse o reaccionar de otro modo bajo condiciones biológicas (in vitro o en vivo) para proporcionar el compuesto. Ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, compuestos que comprenden restos biohidrolizables tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidas biohidrolizables y análogos de fosfato biohidrolizables. Otros ejemplos de profármacos incluyen compuestos que comprenden restos -NO, -NO₂, -ONO o -ONO₂. Los profármacos pueden prepararse típicamente usando métodos muy conocidos, tales como los descritos en *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5ª ed. 1995), y *Design of Prodrugs* (H. Bundgaard ed., Elsevier, Nueva York 1985).

- 15 Según se usa en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, los términos "carbamato biohidrolizable", "carbonato biohidrolizable", "ureida biohidrolizable" y "fosfato biohidrolizable" significan un carbamato, carbonato, ureida y fosfato, respectivamente, de un compuesto que bien: 1) no interfiere con la actividad biológica del compuesto pero puede conferir a ese compuesto propiedades ventajosas in vivo, tales como absorción, duración de acción o comienzo de la acción; o bien 2) es biológicamente inactivo pero se convierte in vivo en el compuesto biológicamente activo. Ejemplos de carbamatos biohidrolizables incluyen, pero no se limitan a, alquil(inferior)-aminas, etilendiaminas sustituidas, aminoácidos, hidroxialquilaminas, aminas heterocíclicas y heteroaromáticas y politeraminas.

Según se usa en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, el término "estereoisómero" abarca todos los compuestos enantiómeramente/estereoisómeramente puros y enantiómeramente/estereoisómeramente enriquecidos proporcionados en la presente memoria.

- 30 Según se usa en la presente memoria y a no ser que se indique otra cosa, el término "estereoisómeramente pura" significa una composición que comprende un estereoisómero de un compuesto y está sustancialmente libre de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, una composición estereoisómeramente pura de un compuesto que tiene un centro quiral estará sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto. Una composición estereoisómeramente pura de un compuesto que tiene dos centros quirales estará sustancialmente libre de otros diastereoisómeros del compuesto. Un compuesto enantiómeramente puro típico comprende más de
- 35 aproximadamente 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 20% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más preferiblemente más de aproximadamente 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 10% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, aún más preferiblemente más de aproximadamente 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 5% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, y lo más preferiblemente
- 40 más de aproximadamente 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 3% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto.

- Según se usa en la presente memoria y a no ser que se indique otra cosa, el término "estereoisómeramente enriquecida" significa una composición que comprende más de aproximadamente 55% en peso de un estereoisómero de un compuesto, más de aproximadamente 60% en peso de un estereoisómero de un compuesto,
- 45 preferiblemente más de aproximadamente 70% en peso, más preferiblemente más de aproximadamente 80% en peso de un estereoisómero de un compuesto.

- Según se usa en la presente memoria, y a no ser que se indique otra cosa, el término "enantiómeramente pura" significa una composición estereoisómeramente pura de un compuesto que tiene un centro quiral (p. ej., >97% ee). De forma similar, el término "enantiómeramente enriquecida" significa una composición estereoisómeramente
- 50 enriquecida de un compuesto que tiene un centro quiral.

Según se usa en la presente memoria, y a no ser que se indique otra cosa, el término "alquilo" se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificado que tiene un número de átomos de carbono como el especificado en la presente memoria.

- Alquilos saturados de cadena lineal representativos incluyen -metilo, -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -n-pentilo y -n-hexilo; mientras que los alquilos saturados ramificados incluyen -isopropilo, -sec-butilo, -isobutilo, -terc-butilo, -isopentilo, 2-
- 55 metilbutilo, 3-metilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 2,3-dimetilbutilo y similares. El término "alquilo" también abarca cicloalquilo.

Según se usa en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, el término "cicloalquilo" significa una

especie de alquilo que contiene de 3 a 15 átomos de carbono, sin dobles enlaces alternativos o resonantes entre átomos de carbono. Puede contener de 1 a 4 anillos. Ejemplos de cicloalquilo no sustituidos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y adamantilo. Un cicloalquilo puede estar sustituido con uno o más de los sustituyentes que se definen posteriormente.

5 Según se usa en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, el término "alqueno" significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificado que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, específicamente 2-10 átomos de carbono, más específicamente 2-6 átomos de carbono, y que incluye al menos un doble enlace carbono-carbono. Alquenos(C₂-C₁₀) de cadena lineal y ramificados representativos incluyen vinilo, alilo, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutileno, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-metil-1-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 1-heptenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 1-octenilo, 2-octenilo, 3-octenilo, 1-nonenilo, 2-nonenilo, 3-nonenilo, 1-decenilo, 2-decenilo y 3-decenilo. El doble enlace de un grupo alqueno puede no estar conjugado o estar conjugado a otro grupo insaturado. Un grupo alqueno puede no estar sustituido o estar sustituido.

15 Según se usa en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, el término "alquino" significa a hidrocarburo acíclico de cadena lineal o ramificado que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, específicamente 2-10 átomos de carbono, más específicamente 2-6 átomos de carbono, y que incluye al menos un triple enlace carbono-carbono. Alquinos(C₂-C₁₀) de cadena lineal y ramificados representativos incluyen acetileno, propino, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-metil-1-butinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 5-hexinilo, 1-heptinilo, 2-heptinilo, 6-heptinilo, 1-octinilo, 2-octinilo, 7-octinilo, 1-noninilo, 2-noninilo, 8-noninilo, 1-decinilo, 2-decinilo, 9-decinilo y similares. El triple enlace de un grupo alquino puede no estar conjugado o estar conjugado a otro grupo insaturado. Un grupo alquino puede no estar sustituido o estar sustituido.

Según se usa en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, el término "alcoxi" se refiere a -O- (alquilo), en el que el alquilo se define en la presente memoria. Ejemplos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -O(CH₂)₂CH₃, -O(CH₂)₃CH₃, -O(CH₂)₄CH₃, -O(CH₂)₅CH₃, -O-ciclopropilo, -O-isobutilo y similares.

25 Según se usa en la presente memoria, el término "arilo" significa un anillo aromático carbocíclico que contiene de 5 a 14 átomos de anillo. Los átomos de anillo de un grupo arilo carbocíclico son todos átomos de carbono. Estructuras anulares arílicas incluyen compuestos que tienen una o más estructuras anulares tales como compuestos mono-, bi- o tricíclicos así como restos carbocíclicos benzocondensados tales como 5,6,7,8-tetrahidronaftilo y similares. Específicamente, el grupo arilo es un anillo monocíclico o un anillo bicíclico. Grupos arilo representativos incluyen fenilo, antraceno, fluoreno, indenilo, azuleno, fenantreno y naftilo.

30 Según se usa en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, el término "heteroarilo" significa un anillo aromático que contiene de 5 a 14 átomos de anillo, de los cuales al menos uno (p. ej., uno, dos o tres) es un heteroátomo (p. ej., nitrógeno, oxígeno o azufre). Estructuras anulares heteroarílicas incluyen compuestos que tienen una o más estructuras anulares tales como compuestos mono-, bi- o tricíclicos, así como restos heterocíclicos condensados. Ejemplos de heteroarilos incluyen, pero no se limitan a, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, piridilo, furilo, benzofuranilo, tiofeno, tiazolilo, benzotiofeno, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirrolilo, indolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, puridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, benzoquinazolinilo, quinoxalinilo, acridinilo, pirimidilo, oxazolilo, benzo[1,3]dioxol y 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina.

40 Según se usa en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, el término "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo en el que al menos uno de los átomos de carbono del anillo se reemplaza por un heteroátomo (p. ej., O, S o N), tal como, pero no limitado a, morfolino o piperidinilo.

45 Debe apuntarse que si hay una discrepancia entre una estructura representada y un nombre dado a esa estructura, la estructura representada debe tener más peso. Además, si la estereoquímica de una estructura o una porción de una estructura no está indicada con, por ejemplo, líneas en negrita o punteadas, ha de interpretarse que la estructura o la porción de la estructura abarca todos los estereoisómeros de ella.

4.2 MÉTODOS DE TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y MANEJO

Esta invención abarca compuestos de fórmula (II) para el uso en métodos para tratar, prevenir y/o manejar diversas enfermedades o trastornos usando un compuesto de esta invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, estereoisómeros o profármacos. Sin limitarse por una teoría particular, los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden controlar la angiogénesis o inhibir la producción de ciertas citoquinas, incluyendo, pero no limitadas a, TNF- α , IL-1 β , IL-12, IL-18, GM-CSF y/o IL-6. Sin querer limitarse por una teoría particular, los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden estimular la producción de ciertas otras citoquinas, incluyendo IL-10, y también actuar como una señal coestimulante para la activación de células T, dando como resultado una producción incrementada de citoquinas, tales como, pero no limitadas a, IL-12 y/o IFN- γ . Además, los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden potenciar los efectos de células NK y la citotoxicidad celular mediada por anticuerpos (ADCC). Además, los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden ser inmunomoduladores y/o citotóxicos y, así, pueden ser útiles como agentes quimioterapéuticos. Por consiguiente, sin limitarse por una teoría particular, algunas o todas las características poseídas por los

compuestos proporcionados en la presente memoria pueden hacerlos útiles para tratar, manejar y/o prevenir diversas enfermedades o trastornos.

5 Ejemplos de enfermedades o trastornos incluyen, pero no se limitan a, cáncer, trastornos asociados con la angiogénesis, dolor, incluyendo síndrome de dolor regional complejo ("CRPS"), degeneración macular ("MD") y síndromes relacionados, enfermedades cutáneas, trastornos pulmonares, trastornos relacionados con el amianto, enfermedades parasitarias, trastornos de inmunodeficiencia, trastornos del SNC, lesión del SNC, aterosclerosis y trastornos relacionados, sueño disfuncional y trastornos relacionados, hemoglobinopatía y trastornos relacionados (p. ej., anemia), trastornos relacionados con TNF α y otras citoquinas, y otras diversas enfermedades y trastornos.

10 Según se usan en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, los términos "tratar", "tratando" y "tratamiento" se refieren a la erradicación o la mejoría de una enfermedad o un trastorno, o de uno o más síntomas asociados con la enfermedad o el trastorno. En ciertas realizaciones, los términos se refieren a minimizar la extensión o el empeoramiento de la enfermedad o el trastorno resultantes de la administración de uno o más agentes profilácticos o terapéuticos a un sujeto con tal enfermedad o trastorno.

15 Según se usan en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, los términos "prevenir", "previniendo" y "prevención" se refieren a la prevención del comienzo, la recaída o la extensión de una enfermedad o trastorno, o de uno o más de sus síntomas.

20 Según se usan en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, los términos "manejar", "manejando" y "manejo" se refieren a prevenir o frenar el avance, la extensión o el empeoramiento de una enfermedad o un trastorno, o de uno o más de sus síntomas. A menudo, los efectos beneficiosos que obtiene un sujeto de un agente profiláctico o terapéutico no dan como resultado la curación de la enfermedad o el trastorno.

25 Según se usa en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto es una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento o el manejo de una enfermedad o un trastorno, o para retardar o minimizar uno o más síntomas asociados con la enfermedad o el trastorno. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o el manejo de la enfermedad o el trastorno. El término "cantidad terapéuticamente eficaz" puede abarcar una cantidad que mejore la terapia global, reduzca o evite síntomas o causas de una enfermedad o un trastorno, o potencie la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

30 Según se usa en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, una "cantidad profilácticamente eficaz" de un compuesto es una cantidad suficiente para prevenir una enfermedad o un trastorno, o prevenir su recaída. Una cantidad profilácticamente eficaz de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otros agentes, que proporcione un beneficio profiláctico en la prevención de la enfermedad. El término "cantidad profilácticamente eficaz" puede abarcar una cantidad que mejore la profilaxis global o potencie la eficacia profiláctica de otro agente profiláctico.

35 Ejemplos de cáncer y afecciones precancerosas incluyen, pero no se limitan a, los descritos en las patentes de EE. UU. n° 6.281.230 y 5.635.517 de Muller et ál., en diversas publicaciones de patente de EE. UU. de Zeldis, incluyendo las publicaciones n° 2004/0220144A1, publicada el 4 de noviembre de 2004 (Treatment of Myelodysplastic Syndrome); 2004/0029832A1, publicada el 12 de febrero de 2004 (Treatment of Various Types of Cancer); y 2004/0087546, publicada el 6 de mayo de 2004 (Treatment of Myeloproliferative Diseases). Ejemplos
40 también incluyen los descritos en PCT/US04/14004, presentada el 5 de mayo de 2004. Todas estas referencias se incorporan en la presente memoria en su totalidad mediante referencia.

45 Ejemplos específicos de cáncer incluyen, pero no se limitan a, cánceres de la piel, tales como melanoma; cánceres de nódulos linfáticos; mama; cuello del útero; útero; tracto gastrointestinal; pulmón; ovario; próstata; colon; recto; boca; cerebro; cabeza y cuello; garganta; testículo; riñón; páncreas; huesos; bazo; hígado; vejiga urinaria; laringe; pasajes nasales; y relacionados con el sida. Los compuestos son particularmente útiles para tratar cánceres de la sangre y la médula ósea, tales como mieloma múltiple y leucemias agudas y crónicas, por ejemplo, leucemias linfoblástica, mielógena, linfocítica y mielocítica. Los compuestos de la invención pueden usarse para tratar, prevenir o manejar tumores primarios o metastáticos.

50 Otros cánceres específicos incluyen, pero no se limitan a, enfermedad maligna avanzada, amiloidosis, neuroblastoma, meningioma, hemangiopericitoma, metástasis cerebral múltiple, glioblastoma multiforme, glioblastoma, glioma del tallo encefálico, tumor cerebral maligno de mala prognosis, glioma maligno, glioma maligno recurrente, astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma anaplásico, tumor neuroendocrino, adenocarcinoma rectal, cáncer colorrectal Dukes C y D, carcinoma colorrectal no extirpable, carcinoma hepatocelular metastático, sarcoma de Kaposi, leucemia mieloblástica aguda carotípica, leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma cutáneo de células T, linfoma cutáneo de células B, linfoma grande difuso de células B, linfoma folicular de grado bajo, melanoma metastático (melanoma localizado, incluyendo, pero no limitado a, melanoma ocular), mesotelioma maligno, síndrome de mesotelioma maligno con derrame pleural, carcinoma peritoneal, carcinoma seroso papilar, sarcoma ginecológico, sarcoma de tejidos blandos, escleroderma, vasculitis cutánea,
55

5 histiocitosis de células de Langerhans, leiomiosarcoma, fibrodisplasia osificante progresiva, cáncer de próstata refractario a hormonas, sarcoma de tejidos blandos de alto riesgo extirpado, carcinoma hepatocelular no extirpable, macroglobulinemia de Waldenstrom, mieloma latente, mieloma indolente, cáncer del tubo de Falopio, cáncer de próstata independiente de andrógenos, cáncer de próstata no metastático en fase IV dependiente de andrógenos, cáncer de próstata insensible a hormonas, cáncer de próstata insensible a quimioterapia, carcinoma tiroideo papilar, carcinoma tiroideo folicular, carcinoma tiroideo medular y leiomioma. En una realización específica, el cáncer es metastático. En otra realización, el cáncer es refractario o resistente a quimioterapia o radiación.

10 En una realización específica, esta invención abarca métodos para tratar, prevenir o manejar diversas formas de leucemias tales como leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda y leucemia mieloblástica aguda, incluyendo leucemias que son recurrentes, refractarias o resistentes, según se divulga en la publicación de EE. UU. n° 2006/0030594, publicada el 9 de febrero de 2006, que se incorpora en su totalidad mediante referencia.

15 El término "leucemia" se refiere a neoplasmas malignos de los tejidos que forman la sangre. La leucemia incluye, pero no se limita a, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda y leucemia mieloblástica aguda. La leucemia puede ser recurrente, refractaria o resistente a la terapia convencional. El término "recurrente" se refiere a una situación en la que los pacientes que han tenido una remisión de la leucemia después de la terapia tienen un retorno de células leucémicas en la médula y una disminución en las células sanguíneas normales. El término "refractaria o resistente" se refiere a una circunstancia en las que los pacientes, incluso después de un tratamiento intensivo, tienen células leucémicas residuales en la médula.

20 En otra realización específica, esta invención abarca métodos para tratar, prevenir o manejar diversos tipos de linfomas, incluyendo linfoma no Hodgkin (NHL). El término "linfoma" se refiere a un grupo heterogéneo de neoplasmas que surgen de los sistemas reticuloendotelial y linfático. "NHL" se refiere a la proliferación monoclonal maligna de células linfoides en zonas del sistema inmunitario, incluyendo nódulos linfáticos, médula ósea, bazo, hígado y tracto gastrointestinal. Ejemplos de NHL incluyen, pero no se limitan a, linfoma de células del manto, MCL, linfoma linfocítico de diferenciación intermedia, linfoma linfocítico intermedio, ILL, linfoma linfocítico difuso escasamente diferenciado, PDL, linfoma centrocítico, linfoma difuso de células hendidas pequeñas, DSCCL, linfoma folicular, y cualquier tipo de linfomas de células del manto que pueda observarse bajo microscopio (linfoma nodular, difuso, blástico y de la zona del manto).

25 Ejemplos de enfermedades y trastornos asociados con, o caracterizados por, angiogénesis no deseada incluyen, pero no se limitan a, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades virales, enfermedades genéticas, enfermedades alérgicas, enfermedades bacterianas, enfermedades neovasculares oculares, enfermedades neovasculares coroidales, enfermedades neovasculares retinales y rubeosis (neovascularización del ángulo). Ejemplos específicos de las enfermedades y los trastornos asociados con, o caracterizados por, angiogénesis no deseada incluyen, pero no se limitan a, endometriosis, enfermedad de Crohn, fallo cardíaco, fallo cardíaco avanzado, deterioro renal, endotoxemia, síndrome de choque tóxico, osteoartritis, replicación de retrovirus, agotamiento, meningitis, fibrosis inducida por sílice, fibrosis inducida por amianto, un trastorno veterinario, hipercalcemia asociada a una enfermedad maligna, apoplejía, choque circulatorio, periodontitis, gingivitis, anemia macrocítica, anemia refractaria y síndrome de delección de 5q.

30 Ejemplos de dolor incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la publicación de patente de EE. UU. n° 2005/0203142, publicada el 15 de septiembre de 2005, que se incorpora en la presente memoria mediante referencia. Tipos específicos de dolor incluyen, pero no se limitan a, dolor nociceptivo, dolor neuropático, dolor mixto de dolor nociceptivo y neuropático, dolor visceral, migraña, cefalea y dolor posoperatorio.

35 Ejemplos de dolor nociceptivo incluyen, pero no se limitan a, dolor asociado con quemaduras químicas o térmicas, cortes en la piel, contusiones en la piel, osteoartritis, artritis reumatoide, tendinitis y dolor miofascial.

40 Ejemplos de dolor neuropático incluyen, pero no se limitan a, CRPS tipo I, CRPS tipo II, distrofia simpática refleja (RSD), distrofia neurovascular refleja, distrofia refleja, síndrome de dolor mantenido simpáticamente, causalgia, atrofia ósea de Sudeck, algoneurodistrofia, síndrome hombro-mano, distrofia postraumática, neuralgia trigeminal, neuralgia posherpética, dolor relacionado con el cáncer, dolor del miembro fantasma, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, dolor por lesión en la médula espinal, dolor central posterior a apoplejía, radiculopatía, neuropatía diabética, dolor posterior a apoplejía, neuropatía luética, y otras afecciones neuropáticas dolorosas tales como las inducidas por fármacos tales como vincristina y velcade.

45 Según se usan en la presente memoria, los términos "síndrome de dolor regional complejo", "CRPS" y "CRPS y síndromes relacionados" significan un trastorno crónico caracterizado por uno o más de los siguientes: dolor, ya sea espontáneo o provocado, incluyendo alodinia (respuesta dolorosa a un estímulo que habitualmente no es doloroso) e hiperalgesia (respuesta exagerada a un estímulo que habitualmente sólo es medianamente doloroso); dolor que es desproporcionado al episodio incitador (p. ej., años de dolor intenso después de una torcedura de tobillo); dolor regional que no está limitado a una distribución simple de nervios periféricos; y desregulación autónoma (p. ej., edema, alteración en el flujo sanguíneo e hiperhidrosis) asociada con cambios tróficos de la piel (anormalidades en

el crecimiento del cabello y las uñas y ulceración cutánea).

Ejemplos de MD y síndromes relacionados incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la publicación de patente de EE. UU. n° 2004/0091455, publicada el 13 de mayo de 2004, que se incorpora en la presente memoria mediante referencia. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, MD atrófica (seca), MD exudativa (húmeda), maculopatía relacionada con la edad (ARM), neovascularización corooidal (CNVM), desprendimiento del epitelio pigmentario retinal (PED) y atrofia del epitelio pigmentario retinal (RPE).

Ejemplos de enfermedades de la piel incluyen, pero no se limitan a, las descritas en la publicación de EE. UU. n° 2005/0214328A1, publicada el 29 de septiembre de 2005, que se incorpora en la presente memoria mediante referencia. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, queratosis y síntomas relacionados, enfermedades o trastornos de la piel caracterizados por sobrecrecimientos de la epidermis, acné y arrugas.

Según se usa en la presente memoria, el término "queratosis" se refiere cualquier lesión de la epidermis marcada por la presencia de sobrecrecimientos circunscritos de la capa córnea, incluyendo, pero no limitada a, queratosis actínica, queratosis seborreica, queratoacantoma, queratosis folicular (enfermedad de Darier), queratosis folicular invertida, queratoderma palmoplantar (PPK, queratosis palmar y plantar), queratosis pilar, y queratosis en estuco. El término "queratosis actínica" se refiere además a la queratosis senil, queratosis senilis, verruca senilis, verruga plana senil, queratosis solar, queratoderma o queratoma. El término "queratosis seborreica" se refiere además a la verruga seborreica, la verruga senil o el papiloma de células basales. La queratosis se caracteriza por uno o más de los siguientes síntomas: pápulas, placas, espículas o nódulos eritematosos escamosos de apariencia redonda sobre superficies expuestas (p. ej., cara, manos, orejas, cuello, piernas y tórax), excrescencias de queratina denominadas cuernos cutáneos, hiperqueratosis, telangiectasias, elastosis, lentigos pigmentados, acantosis, paraqueratosis, disqueratosis, papilomatosis, hiperpigmentación de las células basales, atipia celular, figuras mitóticas, adhesión anormal célula-célula, infiltrados inflamatorios densos y pequeña prevalencia de carcinomas de células escamosas.

Ejemplos de enfermedades o trastornos de la piel caracterizados por sobrecrecimientos de la epidermis incluyen, pero no se limitan a, cualesquiera afecciones, enfermedades o trastornos marcados por la presencia de sobrecrecimientos de la epidermis, incluyendo, pero no limitados a, infecciones asociadas con papilomavirus, queratosis arsenicales, signo de Leser-Trélat, disqueratoma verrugoso (WO), tricostasis espinulosa (TS), eritroqueratoderma variable (EKV), ictiosis fetal (ictiosis en arlequín), almohadilla de los nudillos, melanoacantoma cutáneo, poroqueratosis, psoriasis, carcinoma de células escamosas, papilomatosis confluyente y reticulada (CRP), acrocordones, cuerno cutáneo, enfermedad de Cowden (síndrome de hamartoma múltiple), dermatosis papulosa negra (DPN), síndrome de nevus epidérmico (ENS), ictiosis vulgar, molusco contagioso, prurigo nodular y acantosis nigricans (AN).

Ejemplos de trastornos pulmonares incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la publicación de EE. UU. n° 2005/0239842A1, publicada el 27 de octubre de 2005, que se incorpora en la presente memoria mediante referencia. Ejemplos específicos incluyen hipertensión pulmonar y trastornos relacionados. Ejemplos de hipertensión pulmonar y trastornos relacionados incluyen, pero no se limitan a: hipertensión pulmonar primaria (PPH); hipertensión pulmonar secundaria (SPH); PPH familiar; PPH esporádica; hipertensión pulmonar precapilar; hipertensión arterial pulmonar (PAH); hipertensión de la arteria pulmonar; hipertensión pulmonar idiopática; arteriopatía pulmonar trombótica (TPA); arteriopatía pulmonar plexogénica; hipertensión pulmonar funcional clases I a IV; e hipertensión pulmonar asociada con, relacionada con o secundaria a disfunción ventricular izquierda, enfermedad de la válvula mitral, pericarditis constrictiva, estenosis aórtica, cardiomiopatía, fibrosis mediastinal, drenaje venoso pulmonar anómalo, enfermedad venooclusiva pulmonar, enfermedad vascular del colágeno, enfermedad cardíaca congénita, infección por virus HIV, fármacos y toxinas tales como fenfluraminas, enfermedad cardíaca congénita, hipertensión venosa pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, respiración alterada por el sueño, trastorno de hipoventilación alveolar, exposición crónica a gran altitud, enfermedad pulmonar neonatal, displasia de los capilares alveolares, enfermedad de células falciformes, otro trastorno de la coagulación, tromboembolismo crónico, enfermedad del tejido conectivo, lupus, incluyendo lupus sistémico y cutáneo, esquistosomiasis, sarcoidosis o hemangiomas capilar pulmonar.

Ejemplos de trastornos relacionados con el amianto incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la publicación de EE. UU. N° 2005/0100529, publicada el 12 de mayo de 2005, que se incorpora en la presente memoria mediante referencia. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, mesotelioma, asbestosis, descarga pleural maligna, descarga exudativa benigna, placas pleurales, calcificación pleural, engrosamiento pleural difuso, atelectasia redonda, masas fibróticas y cáncer de pulmón.

Ejemplos de enfermedades parasitarias incluyen, pero no se limitan a, las descritas en la solicitud de EE. UU. n° 11/271,963, presentada el 14 de noviembre de 2005, que se incorpora en la presente memoria mediante referencia. Enfermedades parasitarias incluyen enfermedades y trastornos provocados por parásitos intracelulares humanos tales como, pero no limitados a, *P. falcifarum*, *P. ovale*, *P. vivax*, *P. malariae*, *L. donovari*, *L. infantum*, *L. aetiopica*, *L. major*, *L. tropica*, *L. mexicana*, *L. braziliensis*, *T. Gondli*, *B. microti*, *B. divergens*, *B. coli*, *C. parvum*, *C. cayetanensis*, *E. histolytica*, *I. belli*, *S. mansonii*, *S. haematobium*, *Trypanosoma ssp.*, *Toxoplasma ssp.* y *O. volvulus*. También son abarcadas otras enfermedades y trastornos provocados por parásitos intracelulares no humanos tales como, pero no limitados a, *Babesia bovis*, *Babesia canis*, *Banesia Gibsoni*, *Besnoitia darlingi*, *Cytauxzoon felis*,

Eimeria ssp., *Hammondia ssp.* y *Theileria ssp.*. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, malaria, babesiosis, tripanosomiasis, leishmaniasis, toxoplasmosis, meningoencefalitis, queratitis, amebiasis, giardiasis, criptosporidiosis, isosporiasis, ciclosporiasis, microsporidiosis, ascariasis, tricuriasis, ancilostomiasis, estrongiloidiasis, toxocariasis, triquinosis, filariasis linfática, oncocerciasis, filariasis, esquistosomiasis y dermatitis provocadas por esquistosomas de animales.

Ejemplos de trastornos de inmunodeficiencia incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la solicitud de EE. UU. n° 11/289,723, presentada el 30 de noviembre de 2005. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, deficiencia de adenosina desaminasa, deficiencia de anticuerpos con Ig normales o elevadas, ataxia-tenlangiectasia, síndrome de linfocitos desnudos, inmunodeficiencia variable común, deficiencia de Ig con hiper-IgM, deleciones de la cadena pesada de Ig, deficiencia de IgA, inmunodeficiencia con timoma, disgenesia reticular, síndrome de Nezelof, deficiencia selectiva de la subclase IgG, hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia, síndrome de Wiscott-Aldrich, agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, inmunodeficiencia combinada grave ligada al cromosoma X.

Ejemplos de trastornos del SNC incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la publicación de EE. UU. n° 2005/0143344A1, publicada el 30 de junio de 2005, que se incorpora en la presente memoria mediante referencia. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, otros trastornos neuroinmunológicos tales como síndrome de Tourette, delirios o perturbaciones en la consciencia que se producen durante un corto período de tiempo, y trastorno amnésico, o deterioros discretos de la memoria que se producen en ausencia de otros deterioros del sistema nervioso central.

Ejemplos de lesiones del SNC y síndromes relacionados incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la solicitud de EE. UU. n° 11/284.403, presentada el 18 de noviembre de 2005, que se incorpora en la presente memoria mediante referencia. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, lesión/daño del SNC y síndromes relacionados, incluyendo, pero no limitados a, lesión cerebral primaria, lesión cerebral secundaria, lesión cerebral traumática, lesión cerebral focal, lesión axonal difusa, lesión de cabeza, concusión, síndrome posconcusión, contusión y laceración cerebral, hematoma subdural, hematoma epidérmico, epilepsia postraumática, estado vegetativo crónico, SCI completa, SCI incompleta, SCI aguda, SCI subaguda, SCI crónica, síndrome medular central, síndrome de Brown-Sequard, síndrome medular anterior, síndrome del cono medular, síndrome de cauda equina, choque neurogénico, choque espinal, nivel alterado de consciencia, cefalea, náuseas, vómitos, pérdida de memoria, vértigos, diplopía, visión borrosa, inestabilidad emocional, alteraciones del sueño, irritabilidad, incapacidad para concentrarse, nerviosismo, alteración del comportamiento, déficit cognitivo y ataques.

Otras enfermedades o trastornos incluyen, pero no se limitan a, enfermedades virales, genéticas, alérgicas y autoinmunes. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, HIV, hepatitis, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, enfermedades de reabsorción ósea, enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas, dermatitis, fibrosis quística, choque séptico, sepsis, choque endotóxico, choque hemodinámico, síndrome séptico, lesión por reperfusión posisquémica, meningitis, psoriasis, enfermedad fibrótica, caquexia, enfermedad del injerto contra el huésped, rechazo de injertos, enfermedad autoinmune, espondilitis reumatoide, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad inflamatoria del intestino, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, ENL en la lepra, daño por radiación, cáncer, asma o lesión alveolar hiperóxica.

Ejemplos de aterosclerosis y afecciones relacionadas incluyen, pero no se limitan a, las divulgadas en la publicación de EE. UU. n° 2002/0054899, publicada el 9 de mayo de 2002, que se incorpora en la presente memoria mediante referencia. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, todas las formas de afecciones que implican aterosclerosis, incluyendo reestenosis después de una intervención vascular tal como angioplastia, implantación de prótesis intraluminales, aterectomía e injerto. Todas las formas de intervención vascular están contempladas por la invención, incluyendo enfermedades del sistema cardiovascular y renal, tales como, pero no limitadas a, angioplastia renal, intervención coronaria percutánea (PCI), angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), angioplastia transluminal percutánea de la carótida (PTA), injerto de baipás coronario, angioplastia con implantación de prótesis intraluminal, intervención transluminal percutánea periférica de las arterias iliaca, femoral o poplítea, e intervención quirúrgica usando injertos artificiales impregnados. El siguiente cuadro proporciona un listado de las principales arterias sistémicas que pueden necesitar tratamiento, todas las cuales están contempladas por la invención:

Arteria	Área Corporal Alimentada
Axilar	Hombro y axila
Braquial	Brazo
Braquiocefálica	Cabeza, cuello y brazo
Celíaca	Divide las arterias gástrica izquierda, esplénica y hepática
Carótida común	Cuello
Iliaca común	Divide las arterias iliacas externa e interna
Coronaria	Corazón
Femoral profunda	Muslo
Digital	Dedos
Dorsal del pie	Pie
Carótida externa	Cuello y regiones externas de la cabeza
Iliaca externa	Arteria femoral
Femoral	Muslo
Gástrica	Estómago
Hepática	Hígado, vesícula biliar, páncreas y duodeno
Mesentérica inferior	Colon descendente, recto y pared pélvica
Carótida interna	Cuello y regiones internas de la cabeza
Iliaca interna	Recto, vejiga urinaria, genitales externos, músculos de las nalgas, útero y vagina
Gástrica izquierda	Esófago y estómago
Sacra media	Sacro
Ovárica	Ovarios
Arco palmar	Mano
Peroneal	Pantorrilla
Poplíteo	Rodilla
Tibial posterior	Pantorrilla
Pulmonar	Pulmones
Radial	Antebrazo
Renal	Riñón
Esplénica	Estómago, páncreas y bazo
Subclavia	Hombro
Mesentérica superior	Páncreas, intestino delgado, colon ascendente y transversal
Testicular	Testículos
Ulnar	Antebrazo

Ejemplos de sueño disfuncional y síndromes relacionados incluyen, pero no se limitan a, los divulgados en la publicación de EE. UU. nº 2005/0222209A1, publicada el 6 de octubre de 2005, que se incorpora en la presente memoria mediante referencia. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, ronquidos, apnea del sueño, insomnio, narcolepsia, síndrome de la pierna inquieta, terrores nocturnos, paseos nocturnos, comidas nocturnas y sueño disfuncional asociado con afecciones neurológicas o inflamatorias crónicas. Afecciones neurológicas o inflamatorias crónicas incluyen, pero no se limitan a, síndrome de dolor regional complejo, lumbago crónico, dolor musculoesquelético, artritis, radiculopatía, dolor asociado con cáncer, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, dolor visceral, dolor de vejiga, pancreatitis crónica, neuropatías (diabética, posherpética, traumática o inflamatoria), y trastornos neurodegenerativos tales como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, enfermedad de Huntington, bradiquinesia; rigidez muscular; temblor parkinsoniano; andar parkinsoniano; congelación de movimientos; depresión; memoria a largo plazo deteriorada, síndrome de Rubinstein-Taybi (RTS); demencia; inestabilidad postural; trastornos hipocinéticos; trastornos de la sinucleína; atrofias de múltiples sistemas; degeneración estriatonigral; atrofia olivopontocerebelar; síndrome de Shy-Drager; enfermedad de las neuronas motrices con rasgos parkinsonianos; demencia de los cuerpos de Lewy; trastornos patológicos por Tau; parálisis supranuclear progresiva; degeneración corticobasal; demencia frontotemporal; trastornos patológicos por amiloide; deterioro cognitivo leve; enfermedad de Alzheimer con parkinsonismo; enfermedad de Wilson; enfermedad de Hallervorden-Spatz; enfermedad de Chediak-Hagashi; ataxia espinocerebelar SCA-3; parkinsonismo distónico ligado al cromosoma X; enfermedad priónica; trastornos hiperkinéticos; corea; balismo; temblores distónicos; esclerosis lateral amiotrófica (ALS); trauma del SNC y mioclonos.

Ejemplos de hemoglobinopatía y trastornos relacionados incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la publicación de EE. UU. nº 2005/0143420A1, publicada el 30 de junio de 2005, que se incorpora en la presente memoria mediante referencia. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, hemoglobinopatía, anemia de células falciformes, y cualesquiera otros trastornos relacionados con la diferenciación de células CD34+.

Ejemplos de trastornos relacionados con TNF α y otras citoquinas incluyen, pero no se limitan a, los descritos en WO 98/03502 y WO 98/54170. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a: endotoxemia o síndrome de choque tóxico; caquexia; síndrome de dificultad respiratoria del adulto; enfermedades de la reabsorción ósea tales como artritis; hipercalcemia; reacción del injerto contra el huésped; malaria cerebral; inflamación; crecimiento de tumores; enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas; lesión por reperfusión; infarto de miocardio; apoplejía; choque circulatorio; artritis reumatoide; enfermedad de Crohn; infección por HIV y sida; otros trastornos tales como artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis y otras afecciones artríticas, choque séptico, sepsis, choque endotóxico, enfermedad del injerto contra el huésped, agotamiento, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, ENL en la lepra, HIV, sida e infecciones oportunistas en el sida; trastornos relacionados con cAMP tales como choque séptico, sepsis, choque endotóxico, choque hemodinámico y síndrome séptico, lesión por reperfusión posisquémica, malaria, infección micobacteriana, meningitis, psoriasis, fallo cardíaco congestivo, enfermedad fibrótica, caquexia, rechazo de trasplantes, afecciones oncogénicas o cancerosas, asma, enfermedad autoinmune, daño por radiación, y lesión alveolar hiperóxica; infecciones virales, tales como las provocadas por los herpesvirus; conjuntivitis viral; o dermatitis atópica.

En otras realizaciones, también se abarca el uso de compuestos de esta invención en diversas aplicaciones inmunológicas, en particular, como adyuvantes de vacunas, particularmente adyuvantes de vacunas anticancerosas, según se divulga en la Solicitud Provisional de EE. UU. Nº 60/712.823, presentada el 1 de septiembre de 2005, que se incorpora en la presente memoria en su totalidad mediante referencia. Este aspecto de la invención también se refiere a los usos de compuestos de esta invención en combinación con vacunas para tratar o prevenir cáncer o enfermedades infecciosas, y otros diversos usos de compuestos inmunomoduladores tales como la reducción o la desensibilización de reacciones alérgicas.

Las dosis de un compuesto de esta invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, estereoisómeros o profármacos, varían dependiendo de factores tales como: la indicación específica que ha de tratarse, prevenirse o manejarse; la edad y el estado de un paciente; y la cantidad de segundo agente activo usada, si existe. Generalmente, un compuesto de esta invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, estereoisómeros o profármacos, puede usarse en una cantidad de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg al día, y puede ajustarse de un modo convencional (p. ej., la misma cantidad administrada cada día del período de tratamiento, prevención o manejo), en ciclos (p. ej., una semana sí, una semana no) o en una cantidad que se incrementa o se disminuye durante el transcurso del tratamiento, la prevención o el manejo. En otras realizaciones, la dosis puede ser de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 30 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 25 mg, o de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg.

4.3 SEGUNDOS AGENTES ACTIVOS

Un compuesto de esta invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o estereoisómeros, puede combinarse con otros compuestos farmacológicamente activos ("segundos agentes activos") en los métodos

y las composiciones de la invención. Se cree que ciertas combinaciones pueden funcionar sinérgicamente en el tratamientos de tipos particulares de enfermedades o trastornos, y afecciones y síntomas asociados con tales enfermedades o trastornos. Un compuesto de esta invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, estereoisómeros o profármacos, también puede funcionar para aliviar efectos adversos asociados con ciertos segundos agentes activos, y viceversa.

Uno o más segundos ingredientes o agentes activos pueden usarse en los métodos y las composiciones de la invención. Los segundos agentes activos pueden ser moléculas grandes (p. ej., proteínas) o moléculas pequeñas (p. ej., moléculas inorgánicas sintéticas, organometálicas u orgánicas).

Ejemplos de agentes activos de molécula grande incluyen, pero no se limitan a, factores de crecimiento hematopoyéticos, citoquinas, y anticuerpos monoclonales y policlonales. Ejemplos específicos de los agentes activos son anticuerpos monoclonales anti-CD40 (tales como, por ejemplo, SGN-40, Herceptin, rituximab); inhibidores de histona desacetilasa (tales como, por ejemplo, SAHA y LAQ 824); inhibidores de proteína-90 de choque térmico (tales como, por ejemplo, 17-AAG); inhibidores de quinasas receptoras del factor de crecimiento similar a insulina 1; inhibidores de quinasas receptoras del factor de crecimiento endotelial vascular (tales como, por ejemplo, PTK787); inhibidores del receptor del factor de crecimiento insulínico; inhibidores de ácido lisofosfatídico aciltransferasa; inhibidores de quinasa IκB; inhibidores de p38MAPK; inhibidores de EGFR (tales como, por ejemplo, gefitinib y erlotinib HCL); anticuerpos para HER-2 (tales como, por ejemplo, trastuzumab (Herceptin®) y pertuzumab (Omnitarg™)); anticuerpos para VEGFR (tales como, por ejemplo, bevacizumab (Avastin™)); inhibidores de VEGFR (tales como, por ejemplo, inhibidores de quinasa específicos de flk-1, SU5416 y ptk787/zk222584); inhibidores de P13K (tales como, por ejemplo, wortmannina); inhibidores de C-Met (tales como, por ejemplo, PHA-665752); anticuerpos monoclonales (tales como, por ejemplo, rituximab (Rituxan®), tositumomab (Bexxar®), edrecolomab (Panorex®) y G250); y anticuerpos anti-TNF-α. Ejemplos de agentes activos de molécula pequeña incluyen, pero no se limitan a, agentes anticancerosos y anticuerpos de molécula pequeña (p. ej., claritromicina).

Los segundos compuestos activos específicos que pueden combinarse con compuestos de esta invención varían dependiendo de la indicación específica que ha de tratarse, prevenirse o manejarse.

Pongamos por caso, para el tratamiento, la prevención o el manejo del cáncer, los segundos agentes activos incluyen, pero no se limitan a: semaxanib; ciclosporina; etanercept; doxiciclina; bortezumib; acivicina; aclarrubicina; hidrocloreuro de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleuquina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; amsacrina; anastrozol; antramicina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; hidrocloreuro de bisantreno; desmesilato de bisnatida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar sódico; bropirimina; busulfano; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatino; carmustina; hidrocloreuro de carrubicina; carzelesina; cedetingol; celecoxib; clorambucilo; cirolemicina; cisplatino; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; dactinomicina; hidrocloreuro de daunorrubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diazicuona; docetaxel; doxorubicina; hidrocloreuro de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; hidrocloreuro de eflomitina; elsamitrucina; enloplatino; empromato; epipropidina; hidrocloreuro de epirubicina; erbulozol; hidrocloreuro de esorubicina; estramustina; fosfato sódico de estramustina; etanidazol; etoposida; fosfato de etoposida; etoprina; hidrocloreuro de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flurocitabina; fosquidona; fostriecina sódica; gemcitabina; hidrocloreuro de gemcitabina; hidroxiurea; hidrocloreuro de idarrubicina; ifosfamida; ilmofosina; ioproplatino; irinotecano; hidrocloreuro de irinotecano; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolida; hidrocloreuro de liarozol; lometrexol sódico; lomustina; hidrocloreuro de losoxantrona; masoprocol; maitansina; hidrocloreuro de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalano; menogarilo; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sódico; metoprina; meturedepa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; hidrocloreuro de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamicina; ormaplatino; oxisurano; paclitaxel; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromano; piposulfano; hidrocloreuro de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero sódico; porfiromicina; prednimustina; hidrocloreuro de procarbazona; puromicina; hidrocloreuro de puromicina; pirazofurina; riboprina; safingol; hidrocloreuro de safingol; semustina; simtrazeno; esparfosato sódico; esparsomicina; hidrocloreuro de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalano sódico; taxotere; tegafur; hidrocloreuro de teloxantrona; temoporfina; teniposida; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; hidrocloreuro de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vaporeotida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina; e hidrocloreuro de zorrubicina.

Otros segundos agentes incluyen, pero no se limitan a: 20-epi-1,25-dihidroxitamina D3; 5-etniluracilo; abiraterona; aclarrubicina; acifulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleuquina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografolida; inhibidores de la angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; anti-proteína morfogenética dorsalizante 1; antiandrógeno, carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplastona; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina; moduladores del gen de la apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-

DL-PTBA; arginina desaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrona; azatoxina; azatirosina; derivados de bacatina III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilestaurosporina; derivados de beta-lactama; beta-aletina; betaclamina B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilespermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; butionina-sulfoximina; calcipotriol; calfofina C; derivados de camptotecina; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado del cartílago; carzelesina; inhibidores de caseína quinasa (ICOS); castanospermina; cecropina B; cetorelix; clorinas; cloroquinoxalinsulfonamida; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentaantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; deshidrodidemina B; deslorrelina; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamil; diaziacuona; didemina B; didox; dietilnoespermina; dihidro-5-azacitidina; 9-dihidrotaxol; dioxamicina; difenilespiromustina; docetaxel; docosanol; dolasetrona; doxifluridina; doxorubicina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebseleno; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemeno; emitefur; epirubicina; epiristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrógenos; antagonistas de estrógenos; etanidazol; fosfato de etoposida; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; hidrocloreto de fluorodaunorrubicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; texafirina de gadolinio; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatona; hepsulfam; heregulina; hexametilbisacetamida; hipericina; ácido ibandrónico; idarrubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofofina; ilomastat; imatinib (Gleevec®), imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del factor de crecimiento similar a insulina 1; agonistas de interferones; interferones; interleuquinas; iobenguano; iododoxorubicina; 4-ipomeanol; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetrona; jasplaquinolida; kahalalida F; triacetato de lamelarina-N; lanreotida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinano; leptolestatina; letrozol; factor inhibidor de leucemia; interferón alfa de leucocitos; leuprolida+estrógeno+progesterona; leuprorrelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido disacárido lipófilo; compuestos de platino lipófilos; lisoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; loxorribina; lurtotecano; texafirina de lutecio; lisofilina; péptido líticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprocol; maspina; inhibidores de matrilisina; inhibidores de metaloproteínasa de matriz; menogarilo; merbarona; meterrelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; factor de crecimiento fibroblástico de mitotoxinas-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; Erbitux, gonadotrofina coriónica humana; monofosforil-lípido A+ sk de la pared celular de miobacterias; mopidamol; agente anticanceroso de mostaza; micaperóxido B; extracto de la pared celular micobacteriana; miriaporona; N-acetilidinalina; benzamidas sustituidas en N; nafarelina; nagrestip; naloxona+pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatino; nemorrubicina; ácido neridrónico; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante de nitrógeno; nitrulina; oblimerseno (Genasense®); O6-bencilguanina; ocreotida; okicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetrona; oracina; inductor de citoquina oral; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; paclitaxel; análogos de paclitaxel; derivados de paclitaxel; palauamina; palmitoilirizoxina; ácido pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargasa; peldesina; polisulfato sódico de pentosano; pentostatina; pentrozol; perflubrona; perfosfamida; alcohol perilífico; fenazinomicina; acetato de fenilo; inhibidores de fosfatasa; picibanilo; hidrocloreto de pilocarpina; pirarrubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidores del activador del plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfímero sódico; porfiromicina; prednisona; propil-bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores de proteasomas; modulador inmunitario basado en proteína A; inhibidor de proteína quinasa C; inhibidores de proteína quinasa C, microalgales; inhibidores de proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de purina nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de hemoglobina piridoxilada-polioxi-etileno; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetrona; inhibidores de ras famesil proteína transferasa; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rizoxina; ribozimas; retinamida RII; rohitukina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxilo; safingol; saintopina; SarCNU; sarcofitol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; inhibidor derivado de la senescencia 1; oligonucleótidos de sentido; inhibidores de la transducción de señales; sizofirano; sobuzoxano; borocaptato sódico; fenilacetato sódico; solverol; proteína de unión a somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongestatina 1; escualamina; estipiamicina; inhibidores de estromelisina; sulfinosina; antagonista del péptido intestinal vasoactivo hiperactivo; suradista; suramina; swainsonina; talimustina; metyoduro de tamoxifeno; taumustina; tazaroteno; tecogalano sódico; tegafur; telurapirilio; inhibidores de telomerasa; temoporquina; teniposida; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de trombopoyetina; timalfasina; antagonista del receptor de timopoyetina; timotrinano; hormona estimulante del tiroides; etiletiopurpurina de estaño; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; inhibidores de la traducción; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorrelina; tropisetrona; turosterida; inhibidores de tirosina quinasa; tirfostinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de uroquinasa; vapreotida; variolina B; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb; y estimalámero de zinostatina.

Segundos agentes activos específicos incluyen, pero no se limitan a, 2-metoxiestradiol, telomestatina, inductores de la apoptosis en múltiples células de mieloma (tales como, por ejemplo, TRAIL), estatinas, semaxanib, ciclosporina, etanercept, doxiciclina, bortezomib, oblimerseno (Genasense®), remicade, docetaxel, celecoxib, melfalano, dexametasona (Decadron®), esteroides, gemcitabina, cisplatino, temozolomida, etoposida, ciclofosfamida, temodar,

carboplatino, procarbazona, gliadel, tamoxifeno, topotecano, metotrexato, Arisa®, taxol, taxotere, fluorouracilo, leucovorina, irinotecano, xeloda, CPT-11, interferón alfa, interferón alfa pegilado (p. ej., PEG INTRON-A), capecitabina, cisplatino, tiotepa, fludarabina, carboplatino, daunorrubicina liposómica, citarabina, doxetaxol, paclitaxel, vinblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbazina, vinorelbina, ácido zoledrónico, palmitronato, biaxina, busulfano, prednisona, bisfosfonato, trióxido arsénico, vincristina, doxorubicina (Doxil®), paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, fosfato sódico de estramustina (Emcyt®), sulindaco y etoposida.

De forma similar, ejemplos de segundos agentes específicos de acuerdo con la indicaciones que han de tratarse, prevenirse o manejarse pueden encontrarse en las siguientes referencias, todas las cuales se incorporan en la presente memoria en su totalidad: patentes de EE. UU. n° 6.281.230 y 5.635.517, solicitudes de EE. UU. n° 10/411.649, 10/483.213, 10/411.656, 10/693.794, 10/699.154 y 10/981.189; y las solicitudes provisionales de EE. UU. n° 60/554.923, 60/565.172, 60/626.975, 60/630.599, 60/631.870 y 60/533.862.

Ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, la prevención y/o el manejo del dolor incluyen, pero no se limitan a, agentes terapéuticos convencionales usados para tratar o prevenir el dolor tales como antidepresores, anticonvulsivos, antihipertensivos, ansiolíticos, bloqueadores de canales del calcio, relajantes musculares, analgésicos no narcóticos, analgésicos opiáceos, antiinflamatorios, inhibidores de cox-2, agentes inmunomoduladores, agonistas o antagonistas de receptores alfa-adrenérgicos, agentes inmunosupresores, corticosteroides, oxígeno hiperbárico, ketamina, otros agentes anestésicos, antagonistas de NMDA, y otros agentes terapéuticos encontrados, por ejemplo, en the *Physician's Desk Reference* 2003. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, acetato de ácido salicílico (Aspirin®), celecoxib (Celebrex®), Enbrel®, ketamina, gabapentina (Neurontin®), fenitoína (Oilantin®), carbamazepina (Tegretol®), oxcarbazepina (Trileptal®), ácido valproico (Depakene®), sulfato de morfina, hidromorfona, prednisona, griseofulvina, pentonio, alendronato, difenhidramina, guanetidina, ketorolaco (Acular®), tirocalcitonina, dimetilsulfóxido (DMSO), clonidina (Catapress®), bretilio, ketanserina, reserpina, droperidol, atropina, fentolamina, bupivacaína, lidocaína, acetaminofeno, nortriptilina (Pamelor®), amitriptilina (Elavil®), imipramina (Tofranil®), doxepina (Sinequan®), clomipramina (Anafranil®), fluoxetina (Prozac®), sertralina (Zoloft®), nefazodona (Serzone®), venlafaxina (Effexor®), trazodona (Desyrel®), bupropiona (Wellbutrin®), mexiletina, nifedipina, propranolol, tramadol, lamotrigina, ziconotida, ketamina, dextrometorfano, benzodiazepinas, baclofeno, tizanidina y fenoxibenzamina.

Ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, la prevención y/o el manejo de MD y síndromes relacionados incluyen, pero no se limitan a, un esteroide, un fotosensibilizador, una integrina, un antioxidante, un interferón, un derivado de xantina, una hormona del crecimiento, un factor neurotrófico, un regulador de la neovascularización, un anticuerpo anti-VEGF, una prostaglandina, un antibiótico, un fitoestrógeno, un compuesto antiinflamatorio o un compuesto antiangiogénico, o una de sus combinaciones. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, verteporfina, purlitina, un esteroide angiostático, rhuFab, interferón-2α, pentoxifilina, etiopurpurina de estaño, motexafina lutecio, 9-fluoro-11,21-dihidroxi-16,17-1-metiletilidibis(oxi)pregna-1,4-dien-3,20-diona, latanoprost (véase la Patente de EE. UU. N° 6.225.348), tetraciclina y sus derivados, rifamicina y sus derivados, macrólidos, metronidazol (Patentes de EE. UU. N° 6.218.369 y 6.015.803), genisteína, genistina, 6'-O-Mal-genistina, 6'-O-Ac-genistina, daidzeína, daidzina, 6'-O-Mal-daidzina, 6'-O-Ac-daidzina, gliciteína, glicitina, 6'-O-Mal-glicitina, biochanina A, formononetina (Patente de EE. UU. N° 6.001,368), acetónido de triamcinolona, dexametasona (Patente de EE. UU. N° 5.770.589), talidomida, glutatona (Patente de EE. UU. N° 5.632.984), factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF), factor de crecimiento transformante b (TGF-β), factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), factor activador de plasminógeno tipo 2 (PAI-2), EYE101 (Eyetechn Pharmaceuticals), LY333531 (Eli Lilly), Miravant y el implante RETISERT (Bausch & Lomb). Todas las referencias citadas anteriormente se incorporan en la presente memoria en su totalidad mediante referencia.

Ejemplos of segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, la prevención y/o el manejo de enfermedades de la piel incluyen, pero no se limitan a, queratolíticos, retinoides, α-hidroxiácidos, antibióticos, colágeno, toxina botulínica, interferón y agentes inmunomoduladores. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, 5-fluorouracilo, masoprocol, ácido tricloroacético, ácido salicílico, ácido láctico, lactato amónico, urea, tretinoína, isotretinoína, antibióticos, colágeno, toxina botulínica, interferón, corticosteroide, ácido transretinoico y colágenos tales como colágeno placentario humano, colágeno placentario animal, Dermalogen, AlloDerm, Fascia, Cymetra, Autologen, Zyderm, Zyplast, Resoplast e Isolagen.

Ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, la prevención y/o el manejo de la hipertensión pulmonar y trastornos relacionados incluyen, pero no se limitan a, anticoagulantes, diuréticos, glicósidos cardíacos, bloqueadores de canales del calcio, vasodilatadores, análogos de prostaciclina, antagonistas de endotelina, inhibidores de fosfodiesterasa (p. ej., inhibidores de PDE V), inhibidores de endopeptidasa, agentes que disminuyen los lípidos, inhibidores de tromboxano, y otros agentes terapéuticos que se sabe que reducen la presión de la arteria pulmonar. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, warfarina (Coumadin®), un diurético, un glicósido cardíaco, digoxina-oxígeno, diltiazem, nifedipina, un vasodilatador tal como prostaciclina (p. ej., prostaglandina 12 (PG12), epoprostenol (EPO, Floran®), treprostínilo (Remodulin®), óxido nítrico (NO), bosentano (Tracleer®), amlodipina, epoprostenol (Ploran®), treprostínilo (Remodulin®), prostaciclina, tadalatilo (Cialis®), simvastatina (Zocor®), omapatrilat (Vanlev®), irbesartano (Avapro®), pravastatina (Pravachol®), digoxina, L-arginina, iloprost, betaprost y sildenafil (Viagra®).

Ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, la prevención y/o el manejo de trastornos relacionados con el amianto incluyen, pero no se limitan a, antraciclina, platino, un agente alquilante, oblimersen (Genasense®), cisplatino, ciclofosfamida, temodar, carboplatino, procarbazona, gliadel, tamoxifeno, topotecano, metotrexato, taxotere, irinotecano, capecitabina, cisplatino, tiotepa, fludarabina, carboplatino, daunorrubicina liposómica, citarabina, doxetaxol, paclitaxel, vinblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbazina, vinorelbina, ácido zoledrónico, palmitronato, biaxina, busulfano, prednisona, bisfosfonato, trióxido arsénico, vincristina, doxorubicina (Doxil®), paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, bleomicina, hialuronidasa, mitomicina C, mepacrina, tiotepa, tetraciclina y gemcitabina.

Ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, la prevención y/o el manejo de enfermedades parasitarias incluyen, pero no se limitan a, cloroquina, quinina, quinidina, pirimetamina, sulfadiazina, doxiciclina, clindamicina, mefloquina, halofantrina, primaquina, hidroxicloroquina, proguanilo, atovaquona, azitromicina, suramina, pentamidina, melarsoprol, nifurtimox, benznidazol, amfotericina B, compuestos de antimonio pentavalentes (p. ej., estiboglucuronato sódico), interferón gamma, itraconazol, una combinación de promastigotos muertos y BCG, leucovorina, corticosteroides, sulfonamida, espiramicina, IgG (serología), trimetoprim y sulfametoxazol.

Ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, la prevención y/o el manejo de trastornos de inmunodeficiencia incluyen, pero no se limitan a: antibióticos (terapéuticos o profilácticos) tales como, pero no limitados a, ampicilina, claritromicina, tetraciclina, penicilina, cefalosporinas, estreptomina, kanamicina y eritromicina; antivirales tales como, pero no limitados, amantadina, rimantadina, aciclovir y ribavirina; inmunoglobulina; plasma; fármacos de potenciación inmunológica tales como, pero no limitados, levamisol e isoprinosina; agentes biológicos tales como, pero no limitados a, gammaglobulina, factor de transferencia, interleuquinas e interferones; hormonas tales como, pero no limitadas a, las tóxicas; y otros agentes inmunológicos tales como, pero no limitados a, estimulantes de células B (p. ej., BAFF/BlyS), citoquinas (p. ej., IL-2, IL-4 e IL-5), factores de crecimiento (p. ej., TGF- α), anticuerpos (p. ej., anti-CD40 e IgM), oligonucleótidos que contienen motivos CpG no metilados, y vacunas (p. ej., vacunas peptídicas virales y tumorales).

Ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, la prevención y/o el manejo de trastornos del SNC incluyen, pero no se limitan a: un agonista o antagonista de dopamina, tal como, pero no limitado a, levodopa, L-DOPA, cocaína, α -metil-tirosina, reserpina, tetrabenazina, benzotropina, pargilina, mesilato de fenoldopam, cabergolina, dihidrocloruro de pramipexol, ropinorol, hidrocloreuro de amantadina, hidrocloreuro de selegilina, carbidopa, mesilato de pergolida, Sinemet CR y Symmetrel; un inhibidor de MAO, tal como, pero no limitado a, iproniazida, clorgilina, fenelzina e isocarboxazida; un inhibidor de COMT, tal como, pero no limitado a, tolcapona y entacapona; un inhibidor de colinesterasa, tal como, pero no limitado a, salicilato de fisostigmina, sulfato de fisostigmina, bromuro de fisostigmina, bromuro de meostigmina, metilsulfato de neostigmina, cloruro de ambenonim, cloruro de edrofonio, tacrina, cloruro de pralidoxima, cloruro de obidoxima, bromuro de trimedoxima, diacetilmoxima, endrofonio, piridostigmina y demecario; un agente antiinflamatorio, tal como, pero no limitado a, naproxeno sódico, diclofenaco sódico, diclofenaco potásico, celecoxib, sulindaco, oxaprozina, diflunisal, etodolaco, meloxicam, ibuprofeno, ketoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, inmunoglobulina Rho-D, micofenilato de mofetilo, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofeno, indometacina, sulindaco, ácido mefenámico, meclofenamato sódico, tolmetina, ketorolaco, diclofenaco, flurbiprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxiam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileutona, aurotioglucosa, tiomalato sódico de oro, auranofina, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecida, sulfpirazona y benzbromarona o betametasona y otros glucocorticoides; y un agente antiemético, tal como, pero no limitado a, metoclopramida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetobenzamida, ondansetrona, granisetrona, hidroxizina, acetil-leucinmonoetanolamina, alizaprida, azasetrona, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclizina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetrona, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxiperndilo, pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetrahydrocannabinol, tieliperazina, tioproperazina, tropisetrona, y una de sus mezclas.

Ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, la prevención y/o el manejo de lesiones del SNC y síndromes relacionados incluyen, pero no se limitan a, agentes inmunomoduladores, agentes inmunosupresores, antihipertensivos, anticonvulsivos, agentes fibrinolíticos, agentes antiplaquetarios, antipsicóticos, antidepresivos, benzodiazepinas, buspirona, amantadina, y otros agentes conocidos o convencionales usado en pacientes con lesión/daño del SNC y síndromes relacionados. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a: esteroides (p. ej., glucocorticoides, tales como, pero no limitados a, metilprednisolona, dexametasona y betametasona); un agente antiinflamatorio, incluyendo, pero no limitado a, naproxeno sódico, diclofenaco sódico, diclofenaco potásico, celecoxib, sulindaco, oxaprozina, diflunisal, etodolaco, meloxicam, ibuprofeno, ketoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, inmunoglobulina Rho-D, micofenilato de mofetilo, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofeno, indometacina, sulindaco, ácido mefenámico, meclofenamato sódico, tolmetina, ketorolaco, diclofenaco, flurbiprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxiam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina,

apazona, zileutona, aurotioglucosa, tiomato sódico de oro, auranofina, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecida, sulfipirazona y benzbromarona; un análogo de cAMP incluyendo, pero no limitado a, db-cAMP; un agente que comprende un fármaco de metilfenidato, que comprende l-treo-metilfenidato, d-treo-metilfenidato, dl-treo-metilfenidato, l-eritro-metilfenidato, d-eritro-metilfenidato, dl-eritro-metilfenidato, y una de sus mezclas; y un agente diurético tal como, pero no limitado a, manitol, furosemida, glicerol y urea.

Ejemplos de segundo agente activo que pueden usarse para el tratamiento, la prevención y/o el manejo de sueño disfuncional y síndromes relacionados incluyen, pero no se limitan a, un agente antidepresivo tricíclico, un inhibidor de la reabsorción de serotonina selectivo, un agente antiépiléptico (gabapentina, pregabalina, carbamazepina, oxcarbazepina, levitiracetam, topiramato), un agente antiarrítmico, un agente bloqueador de canales del sodio, un inhibidor de mediadores inflamatorios selectivo, un agente opiáceo, un segundo compuesto inmunomodulador, un agente de combinación, y otros agentes conocidos o convencionales usados en la terapia del sueño. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, Neurontin, oxicontina, morfina, topiramato, amitriptilina, nortriptilina, carbamazepina, levodopa, L-DOPA, cocaína, α -metil-tirosina, reserpina, tetrabenazina, benzotropina, pargilina, mesilato de fenodolpam, cabergolina, dihidrocloruro de pramipexol, ropinorol, hidrocloruro de amantadina, hidrocloruro de selegilina, carbidopa, mesilato de pergolida, Sinemet CR, Symmetrel, iproniazida, clorgilina, fenelzina, isocarboxazida, tolcapona, entacapona, salicilato de fisoestigmina, sulfato de fisoestigmina, bromuro de fisoestigmina, bromuro de meoestigmina, metilsulfato de neoestigmina, cloruro de ambenonim, cloruro de edrofonio, tacrina, cloruro de pralidoxima, cloruro de obidoxima, bromuro de trimedoxima, diacetilmonoxima, endrofonio, piridostigmina, demecario, naproxeno sódico, diclofenaco sódico, diclofenaco potásico, celecoxib, sulindaco, oxaprozina, diflunisal, etodolaco, meloxicam, ibuprofeno, ketoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, inmunoglobulina RHo-D, micofenilato de mofetilo, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofeno, indometacina, sulindaco, ácido mefenámico, meclofenamato sódico, tolmetina, ketorolaco, diclofenaco, flurbiprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileutona, aurotioglucosa, tiomato sódico de oro, auranofina, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecida, sulfipirazona, benzbromarona, betametasona y otros glucocorticoides, metoclopramida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetobenzamida, ondansetrona, granisetrona, hidroxizina, acetil-leucinmonoetanolamina, alizaprida, azasetrona, benzquinamida, biantautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclizina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetrona, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxiperndilo, pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetrahidrocannabinol, tieliperazina, tioproperazina, tropisetrona, y una de sus mezclas.

Ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, la prevención y/o el manejo de hemoglobinopatía y trastornos relacionados incluyen, pero no se limitan a: interleuquinas, tales como IL-2 (incluyendo IL-2 recombinante ("rIL2") y e IL-2 de virus de la viruela del canario), IL-10, IL-12 e IL-18; interferones, tales como interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-n1, interferón alfa-n3, interferón beta-la e interferón gamma-lb; y G-CSF; hidroxiurea; butiratos o derivados de butirato; óxido nitroso; HEMOXIN™ (NIPRISAN™; véase la Patente de Estados Unidos N° 5.800.819); antagonistas de canales de Gardos tales como clotrimazol y derivados de triarilmetano; deferoxamina; proteína C; y transfusiones de sangre, o de un sustituto de sangre tal como Hemospan™ o Hemospan™ PS (Sangart).

La administración de un compuesto de esta invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, estereoisómeros o profármacos, y los segundos agentes activos a un paciente puede producirse simultáneamente o secuencialmente mediante rutas de administración iguales o diferentes. La idoneidad de una ruta de administración particular empleada para un agente activo particular dependerá del propio agente activo (p. ej., si puede administrarse oralmente sin descomposición antes de entrar en la corriente sanguínea) y de la enfermedad que se trate. Una ruta de administración preferida para los compuestos de esta invención es la oral. Rutas de administración preferidas para los segundos agentes o ingredientes activos o de la invención son conocidas para los expertos normales en la técnica. Véase, p. ej., *Physicians' Desk Reference*, 1755-1760 (56ª ed., 2002).

En una realización de la invención, el segundo agente activo se administra intravenosamente o subcutáneamente y una o dos veces al día en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 5 a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 350 mg, o de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg. La cantidad específica del segundo agente activo dependerá del agente específico usado, el tipo de enfermedad que se trata o maneja, la gravedad y la fase de la enfermedad y la cantidad o cantidades de compuestos de la invención y cualesquiera agentes activos adicionales opcionales administrados al mismo tiempo al paciente.

Según se analiza en otra parte en la presente memoria, la invención abarca un método para reducir, tratar o prevenir efectos adversos o no deseados asociados con la terapia convencional, incluyendo, pero no limitada a, cirugía, quimioterapia, terapia de radiación, terapia hormonal, terapia biológica e inmunoterapia. Los compuestos de la invención y otros ingredientes activos pueden administrarse a un paciente antes, durante o después de la presencia del efecto adverso asociado con la terapia convencional.

4.4 Terapia Cíclica

En ciertas realizaciones, los agentes profilácticos o terapéuticos de la invención se administran cíclicamente a un paciente. La terapia cíclica implica la administración de un agente activo durante un período de tiempo, seguido por un descanso durante un período de tiempo, y repetir esta administración secuencial. La terapia cíclica puede reducir el desarrollo de resistencia a una o más de las terapias, evitar o reducir los efectos secundarios de una de las terapias, y/o mejorar la eficacia del tratamiento. Por consiguiente, en una realización específica de la invención, un compuesto de la invención se administra diariamente en una sola dosis o en dosis divididas en un ciclo de cuatro a seis semanas con un período de descanso de aproximadamente una semana o dos semanas. La invención permite además incrementar la frecuencia, el número y la duración de los ciclos de dosificación. Así, otra realización específica de la invención abarca la administración de un compuesto de la invención durante más ciclos de los que son típicos cuando se administra solo. En otra realización específica más de la invención, un compuesto de la invención se administra durante un número de ciclos mayor del que típicamente provocaría toxicidad limitativa de la dosis en un paciente al que no se estuviera administrando también el segundo ingrediente activo.

En una realización, un compuesto de la invención se administra diariamente y continuamente durante tres o cuatro semanas en una dosis de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg al día, seguido por un descanso de una o dos semanas. En otras realizaciones, la dosis puede ser de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 30 mg, o de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg, seguido por un descanso.

En una realización de la invención, un compuesto de la invención y un segundo ingrediente activo se administran oralmente, produciéndose la administración del compuesto de la invención 30 a 60 minutos antes del segundo ingrediente activo, durante un ciclo de cuatro a seis semanas. En otra realización de la invención, la combinación de un compuesto de la invención y un segundo ingrediente activo se administra mediante infusión intravenosa durante aproximadamente 90 minutos cada ciclo.

Típicamente, el número de ciclos durante los cuales el tratamiento combinatorio se administra a un paciente será de aproximadamente uno a aproximadamente 24 ciclos, más típicamente de aproximadamente dos a aproximadamente 16 ciclos, y aún más típicamente de aproximadamente cuatro a aproximadamente tres ciclos.

30 4.5 COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y FORMAS DE DOSIFICACIÓN

Pueden usarse composiciones farmacéuticas en la preparación de formas de dosificación unitaria simples individuales. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación de la invención comprenden un compuesto de la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, estereoisómeros o profármacos. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación de la invención pueden comprender además uno o más excipientes.

Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación de la invención también pueden comprender uno o más ingredientes activos adicionales. Ejemplos de ingredientes activos segundos, o adicionales, opcionales se divulgan en la Sección 4.3, anteriormente.

Las formas de dosificación unitaria simples de la invención son adecuadas para la administración oral, mucosal (p. ej., nasal, sublingual, vaginal, bucal o rectal), parenteral (p. ej., subcutánea, intravenosa, por inyección de bolo, intramuscular o intraarterial), tópica (p. ej., gotas oculares u otras preparaciones oftálmicas), transdérmica o transcutánea a un paciente. Ejemplos de formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a: tabletas; comprimidos oblongos ("caplets"); cápsulas, tales como cápsulas de gelatina elásticas blandas; cachets; trociscos; pastillas para chupar; dispersiones; supositorios; polvos; aerosoles (p. ej., espráis o inhaladores nasales); geles; formas de dosificación líquidas adecuadas para administración oral o mucosal a un paciente, incluyendo suspensiones (p. ej., suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite), soluciones y elixires; formas de dosificación líquidas adecuadas para la administración a un paciente; gotas oculares u otras preparaciones oftálmicas adecuadas para la administración tópica; y sólidos estériles (p. ej., sólidos cristalinos o amorfos) que pueden reconstituirse para proporcionar formas de dosificación líquidas para la administración parenteral a un paciente.

La composición, la conformación y el tipo de las formas de dosificación de la invención variarán típicamente dependiendo de su uso. Por ejemplo, una forma de dosificación usada en el tratamiento agudo de una enfermedad puede contener cantidades mayores de uno o más de los ingredientes activos que comprende que una forma de dosificación usada en el tratamiento crónico de la misma enfermedad. De forma similar, una forma de dosificación parenteral puede contener cantidades menores de uno o más de los ingredientes activos que comprende que una forma de dosificación oral usada para tratar la misma enfermedad. Estos y otros modos en los que formas de dosificación específicas abarcadas por esta invención variarán entre sí serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Véase, p. ej., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

- Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación típicas comprenden uno o más excipientes. Excipientes adecuados son muy conocidos para los expertos en la técnica de la farmacia, y ejemplos no limitativos de excipientes adecuados se proporcionan en la presente memoria. Que un excipiente particular sea adecuado para la incorporación en una composición farmacéutica o forma de dosificación depende de una variedad de factores muy conocidos en la técnica, incluyendo, pero no limitados a, el modo en el que la forma de dosificación se administrará a un paciente. Por ejemplo, formas de dosificación orales tales como tabletas pueden contener excipientes no adecuados para el uso en formas de dosificación parenteral. La idoneidad de un excipiente particular también puede depender de los ingredientes activos específicos de la forma de dosificación. Por ejemplo, la descomposición de alguno de los ingredientes activos puede acelerarse mediante algunos excipientes tales como lactosa, o cuando se exponen a agua. Los ingredientes activos que comprenden aminos primarios o secundarios son particularmente sensibles a tal descomposición acelerada. Por consiguiente, esta invención abarca composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que contienen poca, si contienen algo de, lactosa u otros mono- o di-sacáridos. Según se usa en la presente memoria, el término "libre de lactosa" significa que la cantidad de lactosa presente, si existe, es insuficiente para incrementar sustancialmente la velocidad de degradación de un ingrediente activo.
- Las composiciones libres de lactosa de la invención pueden comprender excipientes que son muy conocidos en la técnica y se listan, por ejemplo, en la *U.S. Pharmacopeia* (USP) 2S-NF20 (2002). En general, las composiciones libres de lactosa comprenden ingredientes activos, un aglutinante/carga y un lubricante en cantidades farmacéuticamente compatibles y farmacéuticamente aceptables. Las formas de dosificación libres de lactosa preferidas comprenden ingredientes activos, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado y estearato magnésico.
- Esta invención abarca además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras que comprenden ingredientes activos, ya que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, la adición de agua (p. ej., 5%) es ampliamente aceptada en las técnicas farmacéuticas como un medio para simular el almacenamiento a largo plazo a fin de determinar características tales como la vida útil o la estabilidad de las formulaciones a lo largo del tiempo. Véase, p. ej., Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2ª Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379-80. En efecto, el agua y el calor aceleran la descomposición de algunos compuestos. Así, el efecto del agua sobre una formulación puede ser de gran significación ya que se encuentran comúnmente vapor y/o humedad durante la fabricación, el manejo, el envasado, el almacenamiento, el transporte y el uso de las formulaciones.
- Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación anhidras de la invención pueden prepararse usando ingredientes anhidros o que contienen poca humedad y condiciones de poco vapor o poca humedad. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación que comprenden lactosa y al menos un ingrediente activo que comprende una amina primaria o secundaria son preferiblemente anhidras si se espera un contacto sustancial con vapor y/o humedad durante la fabricación, el envasado y/o el almacenamiento.
- Una composición farmacéutica anhidra debe prepararse y almacenarse de modo que se mantenga su naturaleza anhidra. De acuerdo con esto, las composiciones anhidras se envasan preferiblemente usando materiales que se sabe que evitan la exposición a agua, de modo que puedan incluirse en estuches de formulación adecuados. Ejemplos de envases adecuados incluyen, pero no se limitan a, papeles metalizados cerrados herméticamente, plásticos, recipientes para dosis unitarias (p. ej., viales), blísteres y envases en tira.
- La invención abarca además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más compuestos que reducen la velocidad a la que se descompondrá un ingrediente activo. Tales compuestos, que se denominan en la presente memoria "estabilizantes", incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes tales como ácido ascórbico, tamponadores del pH o tampones salinos. Como las cantidades y los tipos de excipientes, las cantidades y los tipos específicos de ingredientes activos en una forma de dosificación pueden diferir dependiendo de factores tales como, pero no limitados a, la ruta por la que han de administrarse a los pacientes. Sin embargo, formas de dosificación típicas de la invención comprenden un compuesto de la invención en una cantidad de aproximadamente 0,10 a aproximadamente 500 mg. Formas de dosificación típicas comprenden un compuesto de la invención en una cantidad de aproximadamente 0,1, 1, 2, 5, 7,5, 10, 12,5, 15, 17,5, 20, 25, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, o 500 mg.
- Formas de dosificación típicas comprenden el segundo ingrediente activo en una cantidad de 1 a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 5 a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 350 mg, o de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg. Por supuesto, la cantidad específica del segundo agente activo dependerá del agente específico usado, el tipo de cáncer que se trate o se maneje y la cantidad o las cantidades de un compuesto de la invención y cualesquiera agentes activos adicionales opcionales administrados al mismo tiempo al paciente.

4.5.1 FORMAS DE DOSIFICACIÓN ORAL

Las composiciones farmacéuticas de la invención que son adecuadas para la administración oral pueden presentarse como formas de dosificación discretas, tales como, pero no limitadas a, tabletas (p. ej., tabletas masticables), comprimidos oblongos, cápsulas y líquidos (p. ej., jarabes aromatizados). Tales formas de dosificación

contienen cantidades predeterminadas de ingredientes activos, y pueden prepararse mediante métodos farmacéuticos muy conocidos por los expertos en la técnica. Véase generalmente *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

5 Las formas de dosificación orales de la invención se preparan al combinar los ingredientes activos en una mezcla íntima con al menos un excipiente de acuerdo con técnicas de combinación farmacéuticas convencionales. Los excipientes pueden tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Por ejemplo, excipientes adecuados para el uso en formas de dosificación oral líquidas o de aerosol incluyen, pero no se limitan a, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes colorantes. Ejemplos de excipientes adecuados para el uso en formas de dosificación oral sólidas (p. ej., polvos, 10 tabletas, cápsulas y comprimidos oblongos) incluyen, pero no se limitan a, almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes y agentes desintegrantes.

Debido a su facilidad de administración, las tabletas y las cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso se emplean excipientes sólidos. Si se desea, los tabletas pueden revestirse mediante técnicas acuosas o no acuosas estándar. Tales formas de dosificación pueden prepararse mediante 15 cualquiera de los métodos farmacéuticos. En general, las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación se preparan al mezclar uniformemente e íntimamente los ingredientes activos con portadores líquidos, portadores sólidos finamente divididos, o ambos, y a continuación conformar el producto en la presentación deseada, si es necesario.

Por ejemplo, un tableta puede prepararse mediante compresión o moldeo. Las tabletas comprimidas pueden prepararse al comprimir en una máquina adecuada los ingredientes activos en una forma que fluye libremente, tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un excipiente. Las tabletas moldeadas pueden elaborarse al moldear en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Ejemplos de excipientes que pueden usarse en las formas de dosificación orales de la invención incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, cargas, desintegrantes y lubricantes. Aglutinantes adecuados para el uso en las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, almidón de maíz, almidón de patata u otros almidones, gelatina, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, alginato sódico, ácido alginico, otros alginatos, tragacanto en polvo, goma guar, celulosa y sus derivados (p. ej., etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica), polivinilpirrolidona, metilcelulosa, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa (p. ej., N° 2208, 2906, 2910), celulosa microcristalina, y sus mezclas. 25 30

Formas adecuadas de celulosa microcristalina incluyen, pero no se limitan a, los materiales vendidos como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (disponibles de FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA), y sus mezclas. Un aglutinante específico es una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica vendida como AVICEL RC-581. Excipientes o aditivos anhidros o de 35 baja humedad adecuados incluyen AVICEL-PH-I 03™ y Starch 1500 LM.

Ejemplos de cargas adecuadas para el uso en las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación divulgadas en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a, talco, carbonato cálcico (p. ej., gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, y sus mezclas. El aglutinante o la carga en las composiciones farmacéuticas de la invención está presente típicamente en de aproximadamente 50 a aproximadamente 99 por ciento en peso de la composición farmacéutica o forma de dosificación. 40

Se usan desintegrantes en las composiciones de la invención para proporcionar tabletas que se desintegran cuando se exponen a un ambiente acuoso. Las tabletas que contienen demasiado desintegrante pueden desintegrarse durante el almacenamiento, mientras que las que contienen demasiado poco pueden no desintegrarse a una 45 velocidad deseada o bajo las condiciones deseadas. Así, una cantidad suficiente de desintegrante que no sea ni demasiada ni demasiado poca para alterar perjudicialmente la liberación de los ingredientes activos debe usarse para formar formas de dosificación oral sólidas de la invención. La cantidad de desintegrante usada varía basándose en el tipo de formulación, y es fácilmente discernible para los expertos normales en la técnica. Las composiciones farmacéuticas típicas comprenden de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 15 por ciento en peso de desintegrante, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 por ciento en peso de desintegrante. 50

Desintegrantes que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación de la invención incluyen, pero no se limitan a, agar-agar, ácido algínico, carbonato cálcico, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, crospovidona, polacrilina potásica, almidón glicolato sódico, almidón de patata o tapioca, otros almidones, almidón pregelatinizado, otros almidones, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas, y sus mezclas.

Lubricantes que pueden usarse en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de la invención incluyen, pero no se limitan a, estearato cálcico, estearato magnésico, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, ácido esteárico, laurilsulfato sódico, talco, aceite vegetal (p. ej., aceite de cacahuete, aceite de semillas de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y 55

aceite de soja) hidrogenado, estearato de zinc, oleato de etilo, laureato de etilo, agar, y sus mezclas. Lubricantes adicionales incluyen, por ejemplo, un gel de sílice siloideo (AEROSil200, fabricado por W.R. Grace Co. de Baltimore, MD), un aerosol coagulado de sílice sintética (comercializado por Degussa Co. de Plano, TX), CAB-O-Sil (un producto de dióxido de silicio pirogénico vendido por Cabot Co. de Boston, MA), y sus mezclas. Si se usan, los lubricantes se usan típicamente en una cantidad de menos de aproximadamente 1 por ciento en peso de las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación en las que se incorporan.

Una forma de dosificación oral sólida de la invención comprende un compuesto de la invención, lactosa anhidra, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, ácido esteárico, sílice anhidra coloidal y gelatina.

4.5.2 FORMAS DE DOSIFICACIÓN DE LIBERACIÓN CONTROLADA

Los ingredientes activos de la invención pueden administrarse mediante medios de liberación controlada o mediante dispositivos de aporte que son muy conocidos por los expertos normales en la técnica. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, los descritos en las Patentes de EE. UU.: 3.845.770, 3.916.899, 3.536.809, 3.598.123 y 4.008.719, 5.674.533, 5.059.595, 5.591.767, 5.120.548, 5.073.543, 5.639.476, 5.354.556 y 5.733.566, cada una de las cuales se incorpora en la presente memoria mediante referencia. Tales formas de dosificación pueden usarse para proporcionar la liberación lenta o controlada de uno o más ingredientes activos usando, por ejemplo, hidropropilmetilcelulosa, otras matrices polímeras, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, revestimientos de múltiples capas, micropartículas, liposomas, microesferas, o una de sus combinaciones, para proporcionar el perfil de liberación deseado en proporciones variables. Formulaciones de liberación controlada adecuadas conocidas por los expertos normales en la técnica, incluidas las descritas en la presente memoria, pueden seleccionarse fácilmente para el uso con los ingredientes activos de la invención. La invención abarca así formas de dosificación unitarias simples para la administración oral, tales como, pero no limitadas a, tabletas, cápsulas, cápsulas de gel y comprimidos oblongos que están adaptadas a la liberación controlada.

Todos los productos farmacéuticos de liberación controlada tienen el objetivo común de mejorar la terapia con fármacos sobre la alcanzada por sus homólogos no controlados. Idealmente, el uso de una preparación de liberación controlada óptimamente diseñada en un tratamiento médico se caracteriza porque se emplea un mínimo de la sustancia farmacológica para curar o controlar la afección en una cantidad mínima de tiempo. Ventajas de las formulaciones de liberación controlada incluyen una actividad prolongada del fármaco, una frecuencia de dosificación reducida y una aceptación del paciente incrementada. Además, las formulaciones de liberación controlada pueden usarse para afectar al momento de comienzo de la acción u otras características, tales como los niveles sanguíneos del fármaco, y así afectar a la presencia de efectos secundarios (p. ej., adversos).

La mayoría de las formulaciones de liberación controlada se diseñan para liberar inicialmente una cantidad de fármaco (ingrediente activo) que produce inmediatamente el efecto terapéutico deseado, y liberar gradualmente y continuamente las otras cantidades de fármaco para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico a lo largo de un período de tiempo prolongado. A fin de mantener este nivel constante de fármaco en el cuerpo, el fármaco debe liberarse de la forma de dosificación a una velocidad que reemplace la cantidad de fármaco que se metaboliza y excreta del cuerpo. La liberación controlada de un ingrediente activo puede estimularse por varias condiciones, pero no limitadas a, pH, temperatura, enzimas, agua u otras condiciones fisiológicas o compuestos.

4.5.3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN PARENTERAL

Las formas de dosificación parenteral pueden administrarse a los pacientes mediante diversas rutas, incluyendo, pero no limitadas a, subcutánea, intravenosa (incluyendo inyección en bolo), intramuscular e intraarterial. Debido a que su administración típicamente evita las defensas naturales de los pacientes contra los contaminantes, las formas de dosificación parenteral son preferiblemente estériles o capaces de esterilizarse antes de la administración al paciente. Ejemplos de formas de dosificación parenteral incluyen, pero no se limitan a, soluciones listas para inyección, productos secos listos para disolverse o suspenderse en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección, suspensiones listas para inyección y emulsiones.

Vehículos adecuados que pueden usarse para proporcionar formas de dosificación parenteral de la invención son muy conocidos por los expertos en la técnica. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a: agua para inyección USP; vehículos acuosos tales como, pero no limitados a, inyección de cloruro sódico, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro sódico e inyección de Ringer con lactato; vehículos miscibles con agua tales como, pero no limitados a, alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, pero no limitados a, aceite de maíz, aceite de semillas de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

Compuestos que incrementan la solubilidad de uno o más de los ingredientes activos divulgados en la presente memoria también pueden incorporarse en las formas de dosificación parenteral de la invención. Por ejemplo, pueden usarse ciclodextrina y sus derivados para incrementar la solubilidad de un compuesto inmunomodulador de la invención y sus derivados. Véase, p. ej., la Patente de EE. UU. N° 5.134.127, que se incorpora en la presente memoria mediante referencia.

4.5.4 FORMAS DE DOSIFICACIÓN TÓPICA Y MUCOSAL

Formas de dosificación tópica y mucosal de la invención incluyen, pero no se limitan a, espráis, aerosoles, soluciones, emulsiones, suspensiones, gotas oculares u otras preparaciones oftálmicas, u otras formas conocidas para un experto en la técnica. Véase, p. ej., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 16ª y 18ª eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990); e *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*, 4ª ed., Lea & Febiger, Filadelfia (1985).

5 Formas de dosificación adecuadas para tratar tejidos mucosales dentro de la cavidad oral pueden formularse como enjuagues bucales o como geles orales.

Excipientes (p. ej., portadores y diluyentes) adecuados y otros materiales que pueden usarse para proporcionar formas de dosificación tópica y mucosal abarcados por esta invención son muy conocidos por los expertos en las técnicas farmacéuticas y dependen del tejido particular al que se aplicará una composición farmacéutica o forma de dosificación dada. Teniendo esto en cuenta, excipientes típicos incluyen, pero no se limitan a, agua, acetona, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butano-1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral, y sus mezclas, para formar soluciones, emulsiones o geles, que son atóxicos y farmacéuticamente aceptables. También pueden añadirse hidratantes o humectantes a las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación, si se desea. Ejemplos de tales ingredientes adicionales son muy conocidos en la técnica. Véase, p. ej., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 16ª y 18ª eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990).

10
15

El pH de una composición farmacéutica o forma de dosificación también puede ajustarse para mejorar el aporte de uno o más ingredientes activos. De forma similar, la polaridad de un portador disolvente, su fuerza iónica o tonicidad pueden ajustarse para mejorar el aporte. Compuestos tales como estearatos también pueden añadirse a las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación para alterar ventajosamente la hidrofilia o lipofilia de uno o más ingredientes activos a fin de mejorar el aporte. A este respecto, los estearatos pueden servir como un vehículo lipídico para la formulación, como un agente emulsionante o tensioactivo, y como un agente que potencia el aporte o mejora la penetración a fin de mejorar el aporte. Diferentes sales, hidratos o solvatos de los ingredientes activos pueden usarse para ajustar adicionalmente las propiedades de la composición resultante.

20

4.6 ESTUCHES

25 En una realización, los ingredientes activos de la invención preferiblemente no se administran a un paciente al mismo tiempo o mediante la misma ruta de administración. Por lo tanto, esta invención abarca estuches que, cuando son usados por un médico, pueden simplificar la administración de cantidades apropiadas de ingredientes activos a un paciente.

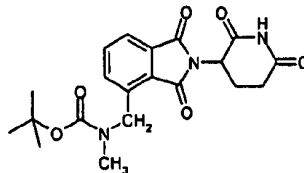
30 Un estuche de la invención comprende una forma de dosificación de un compuesto de la invención. Los estuches abarcados por esta invención pueden comprender además ingredientes activos adicionales tales como oblimersenol (Genasense®), melfalano, G-CSF, GM-CSF, EPO, topotecano, dacarbazina, irinotecano, taxotere, IFN, inhibidor de COX-2, pentoxifilina, ciprofloxacina, dexametasona, IL2, IL8, IL18, Ara-C, vinorelbina, isotretinoína, ácido 13-cis-retinoico, o uno de sus mutantes o derivados farmacológicamente activos, o una de sus combinaciones. Ejemplos de los ingredientes activos adicionales incluyen, pero no se limitan a, los divulgados en la presente memoria (véase, p. 35 ej., la sección 4.3).

Los estuches de la invención pueden comprender además dispositivos que se usan para administrar los ingredientes activos. Ejemplos de tales dispositivos incluyen, pero no se limitan a, jeringas, bolsas de goteo, parches e inhaladores.

40 Los estuches de la invención pueden comprender además células o sangre para trasplante así como vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse para administrar uno o más ingredientes activos. Por ejemplo, si un ingrediente activo se proporciona en una forma sólida que debe reconstituirse para la administración parenteral, el estuche puede comprender un recipiente cerrado de un vehículo adecuado en el que el ingrediente activo puede disolverse para formar una solución estéril libre de macropartículas que es adecuada para la administración parenteral. Ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a: agua para inyección USP; vehículos acuosos tales como, pero no limitados a, inyección de cloruro sódico, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro sódico e inyección de Ringer con lactato; vehículos miscibles con agua tales como, pero no limitados a, alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, pero no limitados a, aceite de maíz, aceite de semillas de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

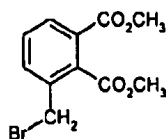
50 **5. EJEMPLOS**

Ciertas realizaciones de la invención se ilustran mediante los siguientes ejemplos no limitativos.

5.1 ÉSTER T-BUTÍLICO DE ÁCIDO [2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-METIL-CARBÁMICO**5.1.1 Éster Dimetílico de Ácido 3-Metil-ftálico**

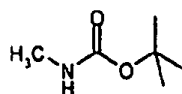
5 Una mezcla agitada de anhídrido 3-metilftálico (10,0 g, 61,7 mmol) en metanol (90 ml) se calentó hasta reflujo durante 1 hora. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se concentró para dar 13 g del semiéster. Se añadió yoduro de metilo (18,7 g, 131.5 mmol) a una suspensión agitada de semiéster (13 g) y bicarbonato sódico (13,0 g, 154,2 mmol) en DMF (75 ml). La mezcla resultante se agitó a 75°C en un baño de aceite durante 1,5 horas.

10 La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua de hielo (350 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (4x80 ml) y los extractos de EtOAc combinados se lavaron con agua (3x50 ml) y salmuera (50 ml) y se secaron (MgSO₄). El disolvente se retiró a vacío para dar 12,4 g de producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido (SiO₂, Hexano:EtOAc 7:3) para dar 12,1 g de éster dimetílico de ácido 3-metil-ftálico como aceite: ¹H NMR (CDCl₃) 07,84-7,81 (dd, J=1,3 y 7,1 Hz, 1H), 7,42-7,32 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

15 5.1.2 Éster Dimetílico de Ácido 3-Bromometil-ftálico

Una mezcla agitada de éster dimetílico de ácido 3-metil-ftálico (12,1 g, 57,9 mmol) y N-bromosuccinimida (12,4 g, 69,5 mmol) en acetonitrilo (150 ml) se calentó a 70°C (baño de aceite), mientras una bombilla de 200 W situada a 2 cm estaba encendida sobre la mezcla de reacción durante la noche. La mezcla resultante se enfrió y se concentró.

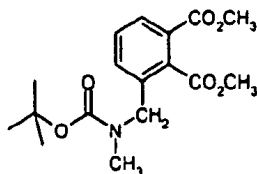
20 El residuo se disolvió en acetato de etilo (150 ml), se lavó con agua (3x50 ml) y salmuera (50 ml) y se secó (MgSO₄). El disolvente se retiró a vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido (SiO₂, Hexano:EtOAc 8:2) para dar éster dimetílico de ácido 3-bromometil-ftálico (13,9 g, 83%) como un sólido: ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,94-7,90 (dd, J=1,1 y 7,9 Hz, 1H), 7,65-7,62 (dd, J=1,0 y 6,9 Hz, 1H), 7,47 (t, J=7,8H, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,90 (s, 3H).

25 5.1.3 Éster t-Butílico de Ácido Metil-carbámico

Una solución agitada de metilamina 2 M/THF (30 ml, 60 mmol) y trietilamina (6,1 g, 66 mmol) en cloruro de metileno (50 ml) se enfrió hasta -20°C. Una solución de dicarbonato de di-t-butilo (14,4 g, 66 mmol) en cloruro de metileno (50 ml) se añadió lentamente a -10 a -20°C. Después de la adición, la mezcla se agitó a -20°C durante 30 minutos, y a continuación se calentó hasta temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se lavó con agua (2x40 ml) y salmuera (40 ml) y se secó (MgSO₄). El disolvente se retiró y el residuo se agitó con hexano (15 ml). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO₂, Hexano:EtOAc 8:2) para dar éster t-butílico de ácido metilcarbámico (6,6 g, 84%) como un aceite: ¹H NMR (CDCl₃) δ 4,57 (an, 1H), 2,74 (d, J=4,9 Hz, 3H), 1,44 (s, 9H).

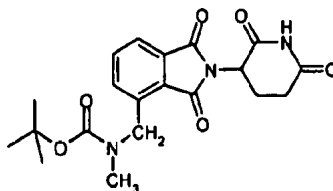
30

5.1.4 Éster Dimetílico de Ácido 3-[(t-Butoxicarbonil-Metil-Amino-Metil]-Ftálico



Una solución de éster t-butílico de ácido metil-carbámico (5,0 g, 38,0 mmol) en DMF (50 ml) se enfrió en un baño de hielo y se añadió NaH (60%, 1,7 g, 41,8 mmol) en porciones a 10°C. La mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales. Una solución de éster dimetílico de ácido 3-bromometil-ftálico (10,9 g, 38,0 mmol) en DMF (20 ml) se añadió lentamente, manteniendo la temperatura at 10-15°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en agua de hielo (400 ml) y se extrajo con EtOAc (4x70 ml). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con agua (3x50 ml) y salmuera (50 ml) y se secaron (MgSO₄). El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido (SiO₂, Hexano:EtOAc 8:2) para dar éster dimetílico de ácido 3-[(t-butoxicarbonil-metil-amino)-metil]-ftálico (7,7 g, 60%) como un aceite: ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,93-7,89 (m, 1H), 7,49-7,46 (m, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 2,87-2,76 (an, 3 H), 1,49-1,42 (an, 9H).

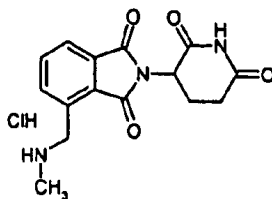
5.1.5 Éster t-Butílico de Ácido [2-(2,6-Dioxo-Piperidin-3-il)-1,3-Dioxo-2,3-Dihidro-1H-Isoindol-4-il-Metil]-Metil-Carbámico



Etapa 1: Se añadió hidróxido sódico (0,6 g, 15,4 mmol) a una solución agitada de éster dimetílico de ácido 3-[(t-butoxicarbonil-metil-amino)-metil]-ftálico (2,6 g, 7,7 mmol) en etanol (30 ml) y agua (6 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió y se concentró a vacío. Se añadió agua (30 ml) al residuo y la mezcla resultante se lavó con éter (30 ml). La capa acuosa se enfrió y se acidificó con HCl 6N hasta un pH de 2. La mezcla resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (3x30 ml) y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se retiró a vacío para dar una mezcla de ácido 3-[(t-butoxicarbonil-metil-amino)-metil]-ftálico y su éster monometílico isómero, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Una mezcla agitada del ácido 3-[(t-butoxicarbonil-metil-amino)-metil]-ftálico (2,3 g, 7,1 mmol) anterior e hidrocloreuro de α-aminoglutarimida (1,3 g, 7,8 mmol) en piridina (40 ml) se sometió a reflujo durante 5 horas. La mezcla se enfrió y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (100 ml) y agua (50 ml). La solución de EtOAc se separó y se lavó con agua (40 ml), ácido cítrico 1N (2X40 ml), agua (2X40 ml) y salmuera (40 ml) y a continuación se secó (MgSO₄). El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido (SiO₂, CH₂Cl₂:EtOAc 8:2) para dar éster t-butílico de ácido [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilmetil]-metil-carbámico (1,7 g, 60%): pf 138-140°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11,14 (s, 1H), 7,91-7,81 (m, 2H), 7,57 (an, 1H), 5,19-5,12 (dd, J=5,3 y 12,6 Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 2,97-2,83 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,63-2,50 (m, 2H), 2,07-2,03 (m, 1H), 1,44-1,29 (d, 9H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 172,70,169,74,167,48,166,87, 154,75, 138,31,134,99, 132,31, 131,74, 127,42, 121,98, 79,13, 48,86, 47,32, 34,84, 30,90, 27,93, 21,94; Anal. Calc. para C₂₀H₂₃N₃O₆: C, 59,84; H, 5,78; N, 10,47. Encontrado: C, 59,51; H, 5,68; N, 10,31.

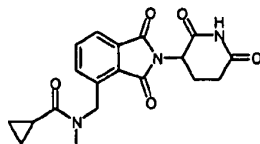
5.2 HIDROCLORURO DE 2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHIRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-METIL-CARBÁMICO (Ejemplo de Referencia)



A una solución agitada de éster t-butílico de ácido [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilmetil]-metil-carbámico (8,1 g, 20,2 mmol) en cloruro de metileno (80 ml) se añadió HCl 2N/éter (25 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró, se lavó con CH₂Cl₂ (20 ml) y se secó para

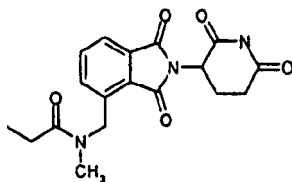
proporcionar hidrocloreto de 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-4-metilaminometil-isoindol-1,3-diona (5,3 g, 77%) como un sólido blanquecino: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11,17 (s, 1H), 9,64 (s, 2H), 8,11-7,91 (m, 3H), 5,22-5,15 (dd, $J=4,9$ y $12,5$ Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 2,98-2,84 (m, 1H), 2,64-2,50 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,08-2,03 (m, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 172,69, 169,60, 167,22, 166,51, 136,40, 134,86, 131,45, 130,65, 129,20, 123,88, 48,89, 45,66, 32,39, 30,84, 21,96.

5 **5.3 2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETILMETIL-AMIDA DE ÁCIDO CICLOPROPANOCARBOXÍLICO**



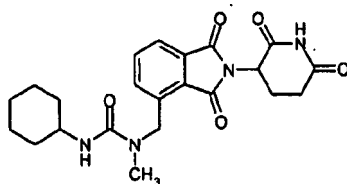
Se añadió trietilamina (0,50 g, 4,8 mmol) a una suspensión agitada de hidrocloreto de 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-metilaminometil-isoindol-1,3-diona (0,7 g, 1,9 mmol) y cloruro de ciclopropanocarbonilo (0,2 g, 2,1 mmol) en THF (20 ml) a 5°C . Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró a vacío y el residuo sólido se agitó con HCl 1N (25 ml). El producto en bruto se suspendió con EtOAc caliente (15 ml) para dar 0,5 g (74%) del producto como un sólido blanco: pf $243-245^\circ\text{C}$; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11,13 (s, 1H), 7,91-7,82 (m, 2H), 7,57-7,45 (m, 1H), 5,19-5,14 (dd, $J=4,2$ y $12,2$ Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,92-2,85 (m, 1H), 2,64-2,51 (m, 2H), 2,08-1,84 (m, 2H), 0,81-0,63 (m, 4H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 173,16, 172,71, 169,77, 167,55, 166,89, 138,05, 135,25, 134,93, 132,54, 131,14, 127,58, 121,90, 48,87, 46,35, 35,63, 30,91, 21,96, 10,62, 7,28; Anal. Calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5$: C, 61,78; H, 5,18; N, 11,38. Encontrado: C, 61,58; H, 4,90; N, 11,21.

5.4 **N-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL-N-METIL-PROPIONAMIDA**



Se añadió trietilamina (0,5 g, 4,8 mmol) a una suspensión agitada de hidrocloreto de 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-metilaminometil-isoindol-1,3-diona (0,7 g, 1,9 mmol) y cloruro de propionilo (0,3 g, 2,7 mmol) en THF (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se extinguió con metanol (1 ml) y se concentró. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (70 ml) y se lavó con HCl 1N (30 ml), agua (30 ml) y salmuera (30 ml) y a continuación se secó (MgSO_4). El disolvente se retiró y el residuo se purificó mediante cromatografía (SiO_2 , CH_2Cl_2 :EtOAc 8:2) para dar 0,3 g (36%) de producto como un sólido blanco: pf $206-208^\circ\text{C}$; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11,14 (s, 1H), 7,89-7,81 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 5,19-5,12 (dd, $J=4,9$ y $12,4$ Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,03 (2,87) (s, 3H), 2,87 (m, 1H), 2,63-2,29 (m, 4H), 2,08-1,99 (m, 1H), 1,09-0,97 (m, 3H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 173,44, 172,66, 169,72, 167,50, 166,84, 138,08, 134,80, 132,52, 131,67, 127,49, 121,79, 48,79, 46,13, 35,38, 30,84, 25,52, 21,88, 9,06; Anal. Calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5$: C, 60,50; H, 5,36; N, 11,76. Encontrado: C, 60,37; H, 5,52; N, 11,41.

5.5 **3-CICLOHEXIL-1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-1-METIL-UREA**

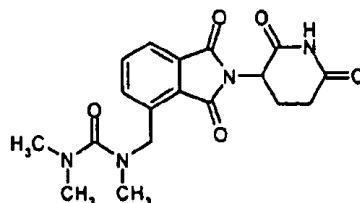


Se añadió trietilamina (0,30 g, 2,9 mmol) a una suspensión agitada de hidrocloreto de 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-metilaminometil-isoindol-1,3-diona (0,7 g, 1,9 mmol) e isocianato de ciclohexilo (0,30 g, 2,5 mmol) en THF (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se disolvió en cloruro de metileno (80 ml), se lavó con HCl 1N (30 ml), agua (30 ml) y salmuera (30 ml) y a continuación se secó (MgSO_4). El disolvente se retiró a vacío y el residuo se suspendió con EtOAc (10 ml) para dar 0,7 g (79%) de producto como un sólido blanco: pf $243-245^\circ\text{C}$; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11,14 (s, 1H), 7,88-7,78 (m, 2H), 7,50-7,47 (m, 1H), 6,19 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 5,19-5,12 (dd, $j=5,3$ y $12,5$ Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,45 (an, 1H), 2,96-2,85 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,63-2,51 (m, 2H), 2,07-1,98 (m, 1H), 1,77-1,54 (m, 5H), 1,26-1,02 (m, 5H); ^{13}C NMR

(DMSO-d₆) δ 172,72, 169,78,167,59, 166,96, 157,30, 139,46, 134,80, 132,46, 131,73, 127,49, 121,69, 49,36, 48,83, 47,13, 34,55, 33,12, 30,91, 25,33, 25,10, 21,97; Anal. Calc. para C₂₂H₂₆N₄O₅+0,25H₂O: C, 61,31; H, 6,20; N, 13,00. Encontrado: C, 61,13; H, 6,12; N, 12,91.

5

5.6 1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-1,3,3-TRIMETIL-UREA

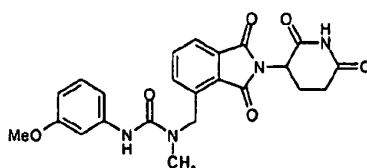


10

15

1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (0,80 g, 5,4 mmol) se añadió a una suspensión agitada de hidrocloreto de 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-4-metilaminometil-isoindol-1,3-diona (0,7 g, 1,9 mmol) y cloruro de dimetilcarbamoilo (0,30 g, 2,9 mmol) en acetonitrilo (60 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se disolvió en cloruro de metileno (80 ml), se lavó con HCl 1N (30 ml), agua (30 ml) y salmuera (30 ml) y a continuación se secó (MgSO₄). El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂:CH₃OH 97,5:2,5) para dar 0,6 g (80%) de producto como un sólido blanco: pf 206-208°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11,14 (s, 1H), 7,89-7,69 (m, 3H), 5,19-5,11 (dd, J=5,3 y 12,5 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 2,92-2,83 (m, 1H), 2,78 (s, 6H), 2,75 (s, 3H), 2,63-2,50 (m, 2H), 2,08-2,03 (m, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 172,72, 169,79, 167,44, 166,92, 164,21, 138,73, 134,71, 133,23, 131,80, 127,76, 121,86, 48,83, 38,26, 37,17, 30,90, 21,95; Anal. Calc. para C₁₈H₂₀N₄O₅: C, 58,06; H, 5,41; N, 15,05. Encontrado: C, 57,85; H, 5,36; N, 14,82.

5.7 1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-3-(3-METOXI-FENIL)-1-METIL-UREA



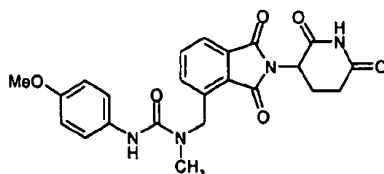
20

25

30

Se añadió trietilamina (0,30 g, 2,9 mmol) a una suspensión agitada de hidrocloreto de 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-4-metilaminometil-isoindol-1,3-diona (0,7 g, 1,9 mmol) e isocianato de 3-metoxifenilo (0,40 g, 2,5 mmol) en THF (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se disolvió en cloruro de metileno (80 ml), se lavó con HCl 1N (30 ml), agua (30 ml) y salmuera (30 ml) y a continuación se secó (MgSO₄). El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂:EtOAc 6:4) para dar 0,7 g (83%) de producto como un sólido amarillo: pf 160-162°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11,13 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,89-7,81 (m, 2H), 7,62-7,60 (m, 1H), 7,19-7,08 (m, 3H), 6,54-6,51 (m, 1H), 5,20-5,13 (dd, J=5,3 y 12,6 Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,91-2,84 (m, 1H), 2,64-2,49 (m, 2H), 2,09-2,05 (m, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 172,72, 169,79, 167,57, 166,95, 159,31, 155,61, 141,58, 138,80, 134,97, 132,43, 131,80, 128,92, 127,57, 121,87, 112,09, 107,41, 105,49, 54,86, 48,86, 47,48, 35,14, 30,92, 21,98; Anal. Calc. para C₂₃H₂₂N₄O₆+0,21 H₂O: C, 60,82; H, 4,98; N, 12,33. Encontrado: C, 60,95; H, 4,98; N, 11,93.

5.8 1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-3-(4-METOXI-FENIL)-1-METIL-UREA

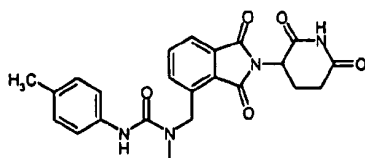


35

Se añadió trietilamina (0,30 g, 2,9 mmol) a una suspensión agitada de hidrocloreto de 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-4-metilaminometil-isoindol-1,3-diona (0,70 g, 1,9 mmol) e isocianato de 4-metoxifenilo (0,40 g, 2,5 mmol) en THF (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se disolvió en cloruro de metileno (70 ml), se lavó con HCl 1N (30 ml), agua (30 ml) y salmuera (30 ml) y a continuación se secó (MgSO₄). El disolvente se retiró a vacío y el residuo sólido se suspendió con metanol caliente

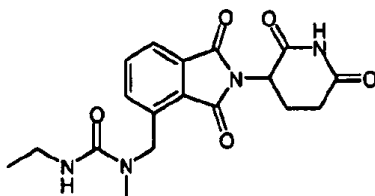
(10 ml) para dar 0,6 g (72%) de producto como un sólido blanco: pf 243-245°C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11,15 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,90-7,81 (m, 2H), 7,62-7,59 (m, 1H), 7,35 (d, $J=8,9$ Hz, 2H), 6,84 (d, $J=8,9$ Hz, 2H), 5,20-5,13 (dd, $J=5,2$ y $12,5$ Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,91-2,84 (m, 1H), 2,64-2,49 (m, 2H), 2,09-2,04 (m, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 172,73, 169,80, 167,58, 166,96, 155,98, 154,60, 138,99, 134,94, 133,27, 132,45, 131,78, 127,58, 121,95, 121,82, 113,42, 55,08, 48,85, 47,44, 35,05, 30,92, 21,97; Anal. Calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_6$: C, 61,33; H, 4,92; N, 12,44. Encontrado: C, 61,15; H, 4,81; N, 12,26.

5.9 1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-1,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-3-(4-METIL-FENIL)-1-METIL-UREA



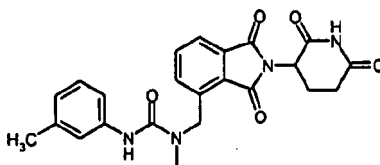
10 Se añadió trietilamina (0,3 g, 2,7 mmol) a una suspensión agitada de hidrocloreto de 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-yl)-4-metilaminometil-isoindol-1,3-diona (0,7 g, 1,9 mmol) e isocianato de p-tolilo (0,30 g, 2,5 mmol) en THF (40 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo sólido se agitó con HCl 1N (30 ml). El sólido se recogió y se resuspendió con alcohol reaccionante caliente (15 ml) para dar 0,8 g (89%) de producto como un sólido blanco: pf >260°C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11,14 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,89-7,80 (m, 2H), 7,62-7,60 (m, 1H), 7,35 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 7,05 (d, $J=8,2$ Hz, 2H), 5,20-5,13 (dd, $J=5,3$ y $12,5$ Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,91-2,84 (m, 1H), 2,64-2,50 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,08-2,05 (m, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 172,75, 169,82, 167,59, 166,97, 155,81, 138,93, 137,73, 134,96, 132,45, 131,80, 130,73, 129,11, 128,63, 127,57, 121,85, 120,16, 118,17, 48,86, 47,46, 35,11, 30,93, 21,98, 20,32; Anal. Calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_5$: C, 63,59; H, 5,10; N, 12,90. Encontrado: C, 63,68; H, 4,96; N, 12,66.

20 **5.10 1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-3-ETIL-1-METIL-UREA**



25 Se añadió trietilamina (0,3 g, 2,7 mmol) a una suspensión agitada de hidrocloreto de 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-yl)-4-metilaminometil-isoindol-1,3-diona (0,7 g, 1,9 mmol) e isocianato de etilo (0,2 ml, 2,5 mmol) en THF (40 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se agitó con 1 N HCl (30 ml). El sólido resultante se recogió y se resuspendió con acetona (10 ml) para dar 0,5 g (68%) de producto como un sólido blanco: pf 219-221°C, ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11,14 (s, 1H), 7,88-7,78 (m, 2H), 7,51-7,48 (m, 1H), 6,51 (t, $J=5,4$ Hz, 1H), 5,19-5,12 (dd, $J=5,4$ y $12,5$ Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,13-3,02 (m, 2H), 2,92-2,89 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,63-2,49 (m, 2H), 2,08-2,03 (m, 1H), 1,02 (t, $J=7,0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 172,73, 169,80, 167,58, 166,99, 157,90, 139,48, 134,84, 132,40, 131,14, 127,48, 121,10, 48,83, 47,16, 35,00, 34,51, 30,92, 21,98, 15,64; Anal. Calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_5$: C, 58,06; H, 5,41; N, 15,05. Encontrado: C, 57,93; H, 5,10; N, 14,86.

30 **5.11 1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-3-(3-METIL-FENIL)-1-METIL-UREA**

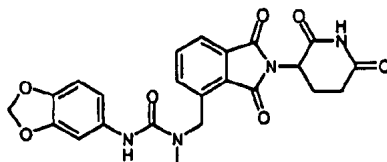


35 Se añadió trietilamina (0,30 g, 2,7 mmol) a una suspensión agitada de hidrocloreto de 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-yl)-4-metilaminometil-isoindol-1,3-diona (0,70 g, 1,9 mmol) e isocianato de m-tolilo (0,30 g, 2,5 mmol) en THF (40 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se disolvió en cloruro de metileno (80 ml), se lavó con HCl 1N (30 ml), agua (30 ml) y salmuera (30 ml) y a continuación se secó (MgSO_4). El disolvente se retiró a vacío y el residuo sólido se suspendió con éter (20 ml) para

40

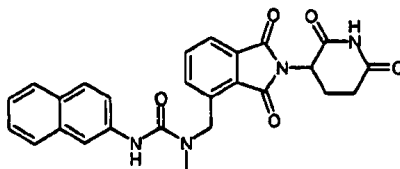
dar 0,7 g (77%) de producto como un sólido blanco: pf 212-215°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11,15 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,90-7,81 (m, 2H), 7,62-7,59 (dd, J=1,1 y 7,1 Hz, 1H), 7,33-7,28 (m, 2H), 7,11 (t, J=7,6 Hz, 1H), 6,78 (d, J=7,4 Hz, 1H), 5,21-5,13 (dd, J=5,4 y 12,6 Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,98-2,84 (m, 1H), 2,64-2,49 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,09-2,05 (m, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 172,74, 169,81, 167,59, 166,97, 155,72, 140,23, 138,89, 137,26, 134,98, 132,43, 131,80, 128,07, 127,57, 122,63, 121,86, 120,52, 117,11, 48,87, 47,48, 35,14, 30,93, 21,99, 21,15; Anal. Calc. para C₂₃H₂₂N₄O₅: C, 63,59; H, 5,10; N, 12,90. Encontrado: C, 63,48; H, 4,94; N, 12,74.

5.12 3-BENZO[1,3]DIOXO-5-IL-1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-1-METIL-UREA



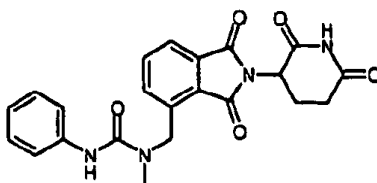
Se añadió trietilamina (0,30 g, 2,7 mmol) a una suspensión agitada de hidrocloreto de 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-4-metilaminometil-isoindol-1,3-diona (0,70 g, 1,9 mmol) e isocianato de 3,4-metilendioxfenilo (0,40 g, 2,5 mmol) en THF (40 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se agitó con HCl 1N (30 ml). El sólido se recogió y se resuspendió con acetona (15 ml) para dar 0,8 g (90%) de producto como un sólido blanco: pf 258-260°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11,15 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,90-7,81 (m, 2H), 7,62-7,58 (m, 1H), 7,17-7,15 (m, 1H), 6,89-6,74 (m, 2H), 5,94 (s, 2H), 5,20-5,13 (dd, J=5,4 y 12,6 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,93-2,83 (m, 1H), 2,64-2,50 (m, 2H), 2,08-2,04 (m, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 172,75, 169,81, 167,58, 166,97, 155,87, 146,77, 142,15, 138,87, 134,98, 134,64, 132,46, 131,80, 127,57, 121,86, 112,92, 107,56, 102,73, 100,68, 48,86, 47,46, 35,07, 30,93, 21,98; Anal. Calc. para C₂₃H₂₀N₄O₇: C, 59,48; H, 4,34; N, 12,06. Encontrado: C, 59,33; H, 4,08; N, 11,72.

5.13 1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-1-METIL-3-NAFTALEN-2-IL-UREA



Se añadió trietilamina (0,30 g, 2,7 mmol) a una suspensión agitada de hidrocloreto de 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-4-metilaminometil-isoindol-1,3-diona (0,70 g, 1,9 mmol) e isocianato de 2-naftilo (0,40 g, 2,1 mmol) en THF (40 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se agitó con HCl 1N (30 ml). El sólido se recogió mediante filtración y se resuspendió en éter (15 ml) para dar 0,8 g (92%) de producto como un sólido blanco: pf>260°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11,16 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,91-7,65 (m, 7H), 7,45-7,32 (m, 2H), 5,22-5,15 (dd, J=5,0 y 12,6 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,92-2,87 (m, 1H), 2,65-2,50 (m, 2H), 2,08 (m, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 172,75, 169,82, 167,60, 166,97, 155,82, 138,82, 138,07, 135,02, 133,45, 132,48, 131,83, 129,16, 127,66, 127,60, 127,32, 126,92, 126,08, 123,96, 121,90, 121,25, 115,29, 48,88, 47,57, 35,21, 30,94, 22,00; Anal. Calc. para C₂₆H₂₂N₄O₅: C, 66,38; H, 4,71; N, 11,91. Encontrado: C, 66,25; H, 4,36; N, 11,67.

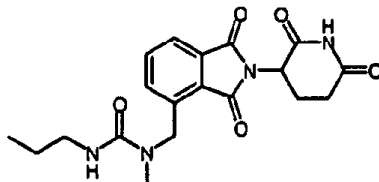
5.14 1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-1-METIL-3-FENIL-UREA



Se añadió trietilamina (0,30 g, 2,7 mmol) a una suspensión agitada de hidrocloreto de 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-4-metilaminometil-isoindol-1,3-diona (0,70 g, 1,9 mmol) e isocianato de fenilo (0,30 g, 2,3 mmol) en THF (40 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se disolvió en cloruro de metileno (80 ml), se lavó con HCl 1N (30 ml), agua (30 ml) y salmuera (30 ml) y a

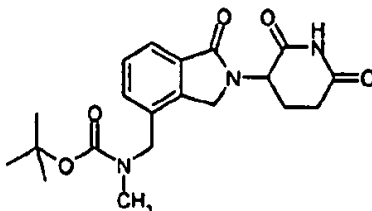
continuación se secó (MgSO₄). El disolvente se retiró a vacío y el residuo sólido se suspendió con alcohol reaccionante (20 ml) para dar 0,6 g (79%) de producto como un sólido blanco: pf 226-228°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11,14 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,90-7,81 (m, 2H), 7,63-7,60 (m, 1H), 7,47 (d, J=7,6 Hz, 2H), 7,23 (t, J=7,7 Hz, 2H), 6,94 (t, J=7,3 Hz, 1H), 5,20-5,13 (dd, J=5,4 y 12,5 Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,96-2,83 (m, 1H), 2,64-2,53 (m, 2H), 2,09-2,05 (m, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 172,75; 169,81, 167,59, 166,97, 155,75, 140,33, 138,84, 134,98, 132,45, 131,81, 128,22, 127,59, 121,92, 121,88, 119,98, 48,86, 47,48, 35,15, 30,93, 21,98; Anal. Calc. para C₂₂H₂₀N₄O₅: C, 62,85; H, 4,79; N, 13,33. Encontrado: C, 62,55; H, 4,53; N, 13,10.

5.15 1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-1-METIL-3-PROPIL-UREA

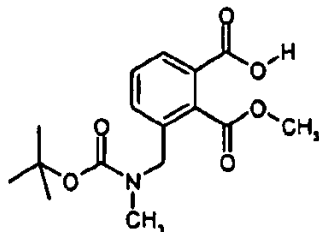


Se añadió trietilamina (0,30 g, 2,9 mmol) a una suspensión agitada de hidrocloreto de 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-yl)-4-metilaminometil-isoindol-1,3-diona (0,70 g, 1,9 mmol) e isocianato de propilo (0,20 g, 2,3 mmol) en THF (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se disolvió en cloruro de metileno (70 ml), se lavó con HCl 1N (30 ml), agua (30 ml) y salmuera (30 ml) y a continuación se secó (MgSO₄). El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂:CH₃OH 95:5) para dar 0,5 g (78%) de producto como un sólido blanco: pf 210-212°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11,15 (s, 1H), 7,88-7,78 (m, 2H), 7,50-7,47 (m, 1H), 6,53 (t, J=5,5 Hz, 1H), 5,19-5,12 (dd, J=5,4 y 12,5 Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,02 (q, J=6,4 Hz, 2H), 2,92-2,83 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,63-2,47 (m, 2H), 2,08-2,03 (m, 1H), 1,46-1,35 (m, 2H), 0,82 (t, J=7,3 Hz, 3H); ¹³C NMR(DMSO-d₆) δ 172,76, 169,83, 167,59, 167,00, 157,98, 139,50, 134,85, 132,35, 131,76, 127,50, 121,71, 48,83, 47,23, 42,04, 34,57, 30,93, 23,70, 21,99, 11,32; Anal. Calc. para C₁₉H₂₂N₄O₅: C, 59,06; H, 5,74; N, 14,50. Encontrado: C, 58,98; H, 5,83; N, 14,22.

5.16 ÉSTER TERC-BUTÍLICO DE ÁCIDO [2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-METIL-CARBÁMICO

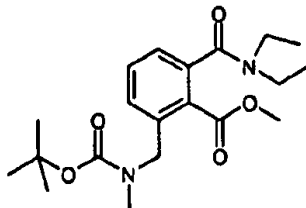


5.16.1 Éster 2-Metilico de Ácido 3-[(terc-Butoxicarbonil-Metil-Amino)-Metil]-Ftálico



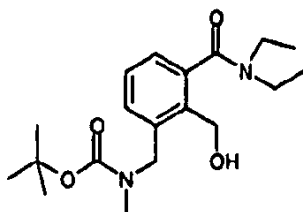
Una solución de hidróxido sódico (0,5 g, 13,3 mmol) en H₂O (5 ml) se añadió a una solución agitada de éster dimetilico de ácido 3-[(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-metil]-ftálico (3,9 g, 11,1 mmol) en éter dimetilico de etilenglicol (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se extrajo con éter (25 ml) para dar 0,2 g de material de partida recuperado. La capa acuosa se enfrió y se acidificó con HCl 4N. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (3x35 ml) y se concentró a vacío para proporcionar 3,5 g del producto deseado como un aceite: ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,02-7,99 (m, 1H), 7,52-7,50 (m, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,84-2,78 (m, 3H), 1,49-1,43 (m, 9H).

5.16.2 Éster Metílico de Ácido 6-[(terc-Butoxicarbonil-Metil-Amino)-Metil]-N,N-Dietil-Ftalámico



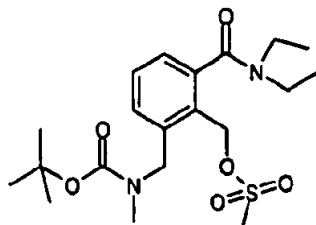
5 Hidrocloruro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (3,60 g, 18,5 mmol) se añadió a una solución agitada de dietilamina (1,40 g, 18,5 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (2,50 g, 18,5 mmol) y éster 2-metílico de ácido 3-[(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-metil]-ftálico (4,60 g, 14,2 mmol) en DMF (40 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3x40 ml). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con agua (2X40 ml) y salmuera (40 ml) y se secaron (MgSO₄). El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido (SiO₂, CH₂Cl₂:EtOAc 8:2) para dar 4,3 g (79%) de producto como un aceite: ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,44 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,29 (d, J=6,8 Hz, 1H), 7,21 (d, J=7,5 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,57-3,48 (q, J=7,0 Hz, 2H), 3,24-3,16 (q, J=7,0 Hz, 2H), 2,85 (s, 3H), 1,48-1,42 (m, 9H), 1,23 (t, J=7,0 Hz, 3H), 1,09 (t, J=7,0 Hz, 3H).

5.16.3 Éster terc-Butílico de Ácido (3-Dietilcarbamoil-2-Hidroximetil-Bencil)-Metil-Carbámico



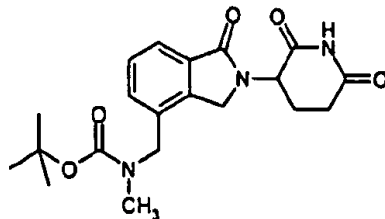
15 Una mezcla agitada de borohidruro de litio (0,800 g, 35,4 mmol) en éter seco (80 ml) se enfrió hasta 5°C en un baño de hielo. Una solución de éster metílico de ácido 6-[(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-metil]-N,N-dietil-ftalámico (8,90 g, 23,6 mmol) en THF (30 ml) se añadió lentamente a 5-10°C. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se extinguió mediante la adición de agua (35 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x40 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (2X40 ml) y salmuera (40 ml) y se secaron (MgSO₄). El disolvente se retiró a vacío para dar 7,9 g (96%) de producto como un aceite, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25 5.16.4 Éster 2-[(terc-Butoxicarbonil-Metil-Amino)-Metil]-6-Dietilcarbamoil-Bencilico de Ácido Metanosulfónico



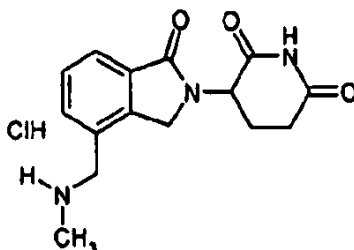
30 Una solución agitada de éster terc-butílico de ácido (3-dietilcarbamoil-2-hidroximetil-bencil)-metil-carbámico (7,9 g, 22,7 mmol) y trietilamina (3,7 g, 36,3 mmol) en cloruro de metileno seco (110 ml) se enfrió hasta 0°C. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (3,1 g, 27,3 mmol) a 0-3°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos, a continuación se lavó con agua (40 ml) y salmuera (40 ml) y se secó (MgSO₄). El disolvente se retiró a vacío y el producto en bruto (9,7 g) se usó en la siguiente reacción.

5.16.5 Éster terc-Butílico de Ácido [2-(2,6-Dioxo-Piperidin-3-il)-1-Oxo-2,3-Dihidro-1H-Isoindol-4-il-Metil]-Metil-Carbámico



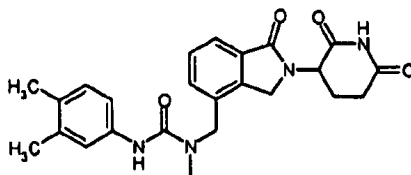
Se añadió trietilamina (4,60 g, 45,4 mmol) a una suspensión agitada de éster 2-[(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-metil]-6-diethylcarbamoyl-bencílico de ácido metanosulfónico (9,70 g, 22,7 mmol) e hidrocloreto de α -aminoglutarimida (3,40 g, 20,4 mmol) a temperatura ambiente en acetonitrilo (80 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió ácido acético glacial (13,6 g, 227 mmol) y la mezcla se calentó a 82°C en un baño de aceite durante 4 horas. La mezcla se enfrió y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (200 ml) y se lavó con agua (50 ml), NaHCO₃ saturado (50 ml), agua (2X50 ml) y salmuera (50 ml) y a continuación se secó (MgSO₄). La solución secada oscura se trató con carbono decolorante y se filtró de nuevo. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se suspendió con éter (30 ml) para dar 4,5 g (57%) de producto como un sólido blanco: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11,03 (s, 1H), 7,65 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,53 (t, J=7,3 Hz, 1H), 7,43 (d, J=7,4 Hz, 1H), 5,19-5,12 (dd, J=4,6 y 13,0 Hz, 1H), 4,55- 4,25 (m, 4H), 3,00-2,86 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,62-2,58 (m, 1H), 2,35-2,30 (m, 1H), 2,05-2,01 (m, 1H), 1,40 (s, 9H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 172,81, 170,98, 167,96, 154,91, 140,03, 133,48, 131,92, 130,11, 128,43, 121,89, 79,07, 51,52, 48,20, 46,13, 34,09, 31,14, 27,97, 22,66.

5.17 HIDROCLORURO DE 3-(4-METILAMINOMETIL-1-OXO-1,3-DIHI-DRO-ISOINDOL-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA (Ejemplo de Referencia)



Una solución de HCl 2N en éter (20 ml, 40 mmol) se añadió a una solución agitada de éster terc-butílico de ácido [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilmetil]-metil-carbámico (4,5 g, 11,6 mmol) en cloruro de metileno (90 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La suspensión de reacción se filtró, se lavó con cloruro de metileno y se secó para dar 3,7 g (98%) de producto como un sólido blanco: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11,06 (s, 1H), 9,47-9,37 (an, 2H), 7,85 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,77 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,61 (t, J=7,6 Hz, 1H), 5,22-5,15 (dd, J=4,9 y 13,0 Hz, 1H), 4,74 (d, J=17,5 Hz, 1H), 4,53 (d, J=17,5 Hz, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,02-2,88 (m, 1H), 2,67-2,59 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,42-2,28 (m, 1H), 2,04-2,00 (m, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 172,86, 170,93, 167,68, 142,22, 133,47, 132,05, 128,54, 127,57, 123,74, 51,50, 47,36, 46,29, 32,44, 31,13, 22,77.

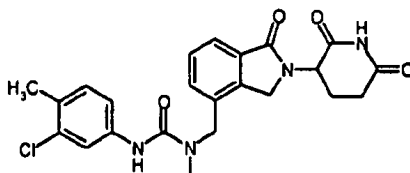
5.18 3-(3,4-DIMETILFENIL)-1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-1-METIL- UREA



Se añadió trietilamina (0,30 g, 2,6 mmol) a una suspensión agitada de hidrocloreto de 3-(4-metilaminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,6 g, 1,9 mmol) e isocianato de 3,4-dimetilfenilo (0,30 g, 2,2 mmol) en THF (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se disolvió en cloruro de metileno (80 ml), se lavó con HCl 1N (30 ml), agua (30 ml) y salmuera (30 ml) y a continuación se secó (MgSO₄). El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂:CH₃OH 95:5) para dar 0,6 g (76%) de producto como un sólido blanco: pf 228-230°C; ¹H NMR

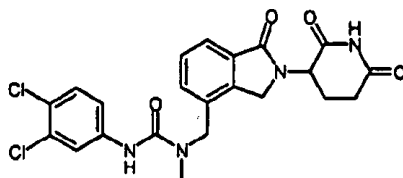
(DMSO- d_6) δ 11,01 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,63 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,53 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,23-7,1 S (m, 2H), 6,99 (d, J=8,2 Hz, 1H), 5,17-5,10 (dd, J=5,0 y 13,2 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,42 (d, J=17,4 Hz, 1H), 4,36 (d, J=17,2 Hz, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,92-2,87 (m, 1H), 2,62-2,55 (m, 1H), 2,34-2,27 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,13-2,01 (m, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 172,77, 170,94, 167,99, 155,68, 140,10, 137,96, 135,67, 133,91, 131,90, 129,91, 129,51, 129,15, 128,38, 121,67, 121,48, 117,65, 51,55, 48,38, 46,25, 34,63, 31,14, 22,54; Anal. Calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4$: C, 66,34; H, 6,03; N, 12,89. Encontrado: C, 66,11; H, 6,17; N, 12,66.

5.19 3-(3-CLORO-4-METIL-FENIL)-1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-1-METIL-UREA



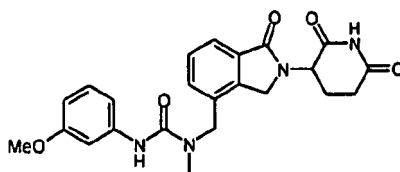
10 Se añadió trietilamina (0,3 g, 2,6 mmol) a una suspensión agitada de hidrocloreto de 3-(4-metilaminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,60 g, 1,9 mmol) e isocianato de 3-cloro-4-metilfenilo (0,40 g, 2,2 mmol) en THF (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se agitó con HCl 1N (30 ml). La suspensión resultante se recogió y el sólido recogido se suspendió con acetona (15 ml) para dar 0,6 g (75%) de producto como un sólido blanco: pf 248-250°C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11,01 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,67-7,64 (m, 2H), 7,53 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,45 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,36-7,31 (dd, J=2,0 y 8,3 Hz, 1H), 7,21 (d, J=8,3 Hz, 1H), 5,18-5,10 (dd, J=4,8 y 13,2 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,44 (d, J=17,5 Hz, 1H), 4,37 (d, J=17,4 Hz, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,97-2,85 (m, 1H), 2,63-2,56 (m, 1H), 2,37-2,30 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,08-1,99 (m, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 172,79, 170,97, 167,99, 155,40, 140,13, 139,63, 133,68, 132,61, 131,92, 130,69, 129,88, 128,44, 128,21, 121,74, 119,71, 118,41, 51,59, 48,36, 46,27, 34,69, 31,17, 22,56, 18,75; Anal. Calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_4$: C, 60,73; H, 5,10; Cl, 7,79; N, 12,32. Encontrado: C, 60,75; H, 5,14; Cl, 7,79; N, 12,22.

5.20 3-(3,4-DICLORO-FENIL)-1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-1-METIL-UREA



25 Se añadió trietilamina (0,30 g, 2,6 mmol) a una suspensión agitada de hidrocloreto de 3-(4-metilaminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,60 g, 1,9 mmol) e isocianato de 3,4-diclorofenilo (0,40 g, 2,2 mmol) en THF (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se disolvió en cloruro de metileno (70 ml), se lavó con HCl 1N (30 ml), agua (30 ml) y salmuera (30 ml) y a continuación se secó (MgSO_4). El disolvente se retiró a vacío y el residuo se suspendió con acetona (20 ml) para dar 0,6 g (70%) de producto como un sólido blanco: pf 275-277°C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11,01 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,64 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,56-7,42 (m, 4H), 5,18-5,10 (dd, J=5,0 y 13,1 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,52 (d, J=17,4 Hz, 1H), 4,38 (d, J=17,3 Hz, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,92-2,87 (m, 1H), 2,64-2,57 (m, 1H), 2,39-2,33 (m, 1H), 2,08-1,99 (m, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 172,78, 170,96, 167,96, 155,18, 140,73, 140,13, 133,48, 131,92, 130,50, 130,10, 129,83, 128,45, 123,10, 121,77, 120,70, 119,57, 51,60, 48,34, 46,25, 34,73, 31,15, 22,54; Anal. Calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4$: C, 55,59; H, 4,24; Cl, 14,92; N, 11,79. Encontrado: C, 55,23; H, 4,34; Cl, 15,01; N, 11,48.

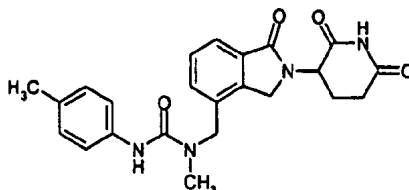
5.21 1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-3-(3-METOXI-FENIL)-1-METIL-UREA



40 Se añadió trietilamina (0,30 g, 2,6 mmol) a una suspensión agitada de hidrocloreto de 3-(4-metilaminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,60 g, 1,9 mmol) e isocianato de 3-metoxifenilo (0,30 g, 2,2 mmol) en THF (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a

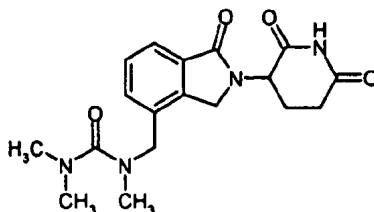
vacío y el residuo se agitó con HCl 1N (30 ml). El sólido se recogió y se suspendió con alcohol reaccionante (20 ml) para dar 0,6 g (73%) de producto como un sólido blanco: pf 296-298°C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11,01 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,64 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,53 (t, J=7,4 Hz, 1H), 7,46 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,16-7,05 (m, 3H), 6,54 (d, J=7,6 Hz, 1H), 5,17-5,10 (dd, J=4,9 y 13,1 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,44 (d, J=17,4 Hz, 1H), 4,37 (d, J=17,3 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,97-2,85 (m, 1H), 2,62-2,52 (m, 1H), 2,35-2,30 (m, 1H), 2,04-1,99 (m, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 172,82, 170,99, 168,02, 159,35, 155,52, 141,64, 140,15, 133,81, 131,93, 129,92, 128,98, 128,44, 121,74, 112,12, 107,35, 105,54, 54,88, 51,60, 48,39, 46,29, 34,73, 31,17, 22,56; Anal. Calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5 + 0,6\text{H}_2\text{O}$: C, 61,76; H, 5,68; N, 12,53. Encontrado: C, 61,51; H, 5,54; N, 12,39.

5.22 1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHDRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-1-METIL-3-P-TOLIL-UREA



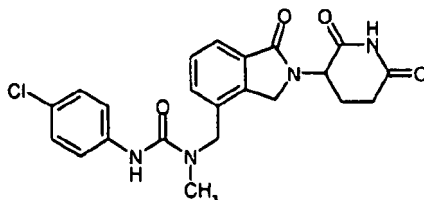
Se añadió trietilamina (0,30 g, 2,6 mmol) a una suspensión agitada de hidrocloreto de 3-(4-metilaminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,60 g, 1,9 mmol) e isocianato de p-tolilo (0,30 g, 2,2 mmol) en THF (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se disolvió en cloruro de metileno (70 ml), se lavó con HCl 1N (30 ml), agua (30 ml) y salmuera (30 ml) y a continuación se secó (MgSO_4). El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido (SiO_2 , CH_2Cl_2 : CH_3OH 97:3) para dar 0,5 g (65%) de producto como un sólido blanco: pf 238-240°C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11,02 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,63 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,53 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,32 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,05 (d, J=8,3 Hz, 2H), 5,17-5,10 (dd, J=5,1 y 13,2 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,43 (d, J=17,4 Hz, 1H), 4,37 (d, J=17,3 Hz, 1H), 2,96-2,84 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,62-2,55 (m, 1H), 2,34-2,28 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,03-1,98 (m, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 172,81, 170,97, 168,00, 155,71, 140,14, 137,76, 133,90, 131,91, 130,74, 129,92, 128,67, 128,40, 121,69, 120,20, 51,57, 48,38, 46,27, 34,66, 31,15, 22,54, 20,31; Anal. Calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4 + 0,2\text{H}_2\text{O}$: C, 65,14; H, 5,80; N, 13,21. Encontrado: C, 65,27; H, 5,68; N, 13,27.

5.23 1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHDRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-1,3,3-TRIMETIL-UREA



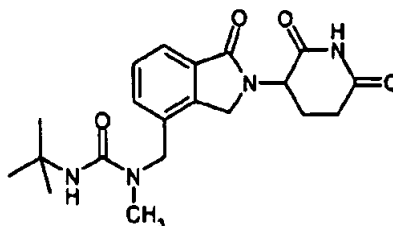
Una mezcla agitada de hidrocloreto de 3-(4-metilaminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,60 g, 1,9 mmol), cloruro de dimetilcarbamililo (0,40 g, 3,7 mmol) y diisopropiletilamina (0,80 g, 6,1 mmol) en DMF (15 ml) se calentó a 40°C en un baño de aceite durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se disolvió en cloruro de metileno (70 ml), se lavó con HCl 1N (30 ml), agua (30 ml) y salmuera (30 ml) y a continuación se secó (MgSO_4). El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido (SiO_2 , CH_2Cl_2 : CH_3OH 97:3) para dar 0,4 g (65%) de producto como un sólido blanco: pf 212-214°C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11,00 (s, 1H), 7,63-7,50 (m, 3H), 5,17-5,10 (dd, J=5,0 y 12,5 Hz, 1H), 4,42 (d, J=17,5 Hz, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,34 (d, J=17,5 Hz, 1H), 2,97-2,85 (m, 1H), 2,75 (s, 6H), 2,71 (s, 3H), 2,64-2,58 (m, 1H), 2,42-2,37 (m, 1H), 2,04-1,99 (m, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 172,85, 170,99, 168,03, 164,25, 140,39, 133,73, 131,79, 130,33, 128,31, 121,66, 51,55, 50,24, 46,09, 38,22, 36,93, 31,18, 22,52; Anal. Calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$: C, 60,32; H, 6,19; N, 15,63. Encontrado: C, 60,27; H, 6,23; N, 15,49.

5.24 3-(4-CLORO-FENIL)-1-(2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-1-METIL-UREA



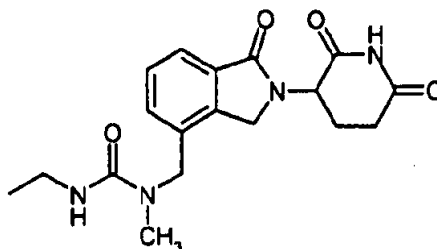
Se añadió trietilamina (0,30 g, 2,6 mmol) a una suspensión agitada de hidrocloreto de 3-(4-metilaminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,60 g, 1,9 mmol) e isocianato de 4-clorofenilo (0,30 g, 2,2 mmol) en THF (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo sólido se agitó con HCl 1N (30 ml). El sólido se recogió y se suspendió con acetona (20 ml) para dar 0,5 g (65%) de producto como un sólido blanco: pf 255-257°C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11,02 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,64 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,56-7,43 (m, 4H), 7,30 (d, J=8,7 Hz, 2H), 5,18-5,10 (dd, J=4,8 y 13,1 Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,45 (d, J=17,3 Hz, 1H), 4,38 (d, J=17,3 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,94-2,85 (m, 1H), 2,63-2,57 (m, 1H), 2,42-2,27 (m, 1H), 2,04-1,99 (m, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 172,85, 171,01, 168,10, 155,47, 140,16, 139,43, 133,70, 131,92, 129,87, 128,45, 128,13, 125,51, 121,75, 121,41, 51,60, 48,35, 46,27, 34,75, 31,17, 22,57; Anal. Calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_4$: C, 59,93; H, 4,80; Cl, 8,04; N, 12,71. Encontrado: C, 59,64; H, 4,67; Cl, 7,81; N, 12,47.

5.25 3-TERC-BUTIL-1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-1-METIL-UREA



Se añadió trietilamina (0,30 g, 2,4 mmol) a una suspensión agitada de hidrocloreto de 3-(4-metilaminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,60 g, 1,9 mmol) e isocianato de terc-butilo (0,20 g, 2,2 mmol) en THF (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se disolvió en cloruro de metileno (80 ml), se lavó con 1 N HCl (30 ml), agua (30 ml) y salmuera (30 ml) y a continuación se secó (MgSO_4). El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido (SiO_2 , CH_2Cl_2 : CH_3OH 97:3) para dar 0,5 g (74%) de producto como un sólido blanco: pf 216-218°C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11,02 (s, 1H), 7,62 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,50 (t, J=7,4 Hz, 1H), 7,40 (d, J=7,4 Hz, 1H), 5,60 (s, 1H), 5,18-5,11 (dd, J=5,0 y 13,2 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,37 (d, J=17,5 Hz, 1H), 4,29 (d, J=17,4 Hz, 1H), 2,99-2,86 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,65-2,58 (m, 1H), 2,34-2,27 (m, 1H), 2,05-2,01 (m, 1H), 1,27 (s, 9H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 172,83, 170,98, 168,03, 157,13, 140,04, 134,53, 131,90, 130,26, 128,27, 121,61, 51,47, 50,07, 48,09, 45,18, 34,19, 31,14, 29,15, 22,70; Anal. Calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4$: C, 62,16; H, 6,78; N, 14,50. Encontrado: C, 62,22; H, 6,77; N, 14,46.

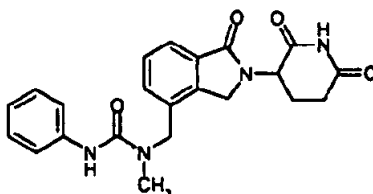
5.26 1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-3-ETIL-1-METIL-UREA



Se añadió trietilamina (0,30 g, 2,4 mmol) a una suspensión agitada de hidrocloreto de 3-(4-metilaminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,60 g, 1,9 mmol) e isocianato de etilo (0,20 g, 2,2 mmol) en THF (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el

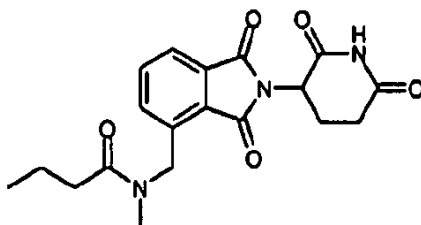
residuo se disolvió en cloruro de metileno (80 ml), se lavó con HCl 1N (30 ml), agua (30 ml) y salmuera (30 ml) y a continuación se secó (MgSO₄). El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂:CH₃OH 97:3) para dar 0,3 g (37%) de producto como un sólido blanco: pf 183-185°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11,02 (s, 1H), 7,61 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,50 (t, J=7,4 Hz, 1H), 7,37 (d, J=7,4 Hz, 1H), 6,45 (t, J=5,4 Hz, 1H), 5,18-5,10 (dd, J=5,1 y 13,2 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,39 (d, J=17,3 Hz, 1H), 4,31 (d, J=17,4 Hz, 1H), 3,07 (q, J=6,8 Hz, 2H), 2,93-2,88 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,64-2,57 (m, 1H), 2,39-2,32(m, 1H), 2,04-1,99(m, 1H), 1,01 (t, J=7,0 Hz, 3H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 172,87, 171,02, 168,06, 157,78, 140,05, 134,37, 131,86, 129,87, 128,32, 121,56, 51,55, 48,10, 46,20, 35,01, 34,07, 31,18, 22,63, 15,77; Anal. Calc. para C₁₈H₂₂N₄O₄ + 0,2 H₂O: C, 59,72; H, 6,24; N, 15,48. Encontrado: C, 59,54; H, 6,11; N, 15,33.

5.27 1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-1-METIL-3-FENIL-UREA

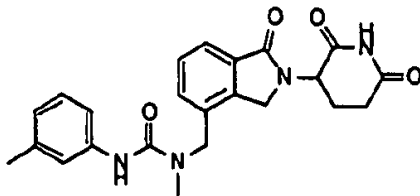


Se añadió trietilamina (0,30 g, 2,4 mmol) a una suspensión agitada de hidrocloreto de 3-(1-metilaminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,60 g, 1,9 mmol) e isocianato de fenilo (0,30 g, 2,2 mmol) en THF (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se disolvió en cloruro de metileno (80 ml), se lavó con HCl 1N (30 ml), agua (30 ml) y salmuera (30 ml) y a continuación se secó (MgSO₄). El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂:CH₃OH 97:3) para dar 0,4 g (45%) de producto como un sólido blanco: pf 186-188°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11,01 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,64 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,56-7,45 (m, 4H), 7,23 (t, J=7,7 Hz, 2H), 6,94 (t, J=7,3 Hz, 1H), 5,17-5,10 (dd, J=4,9 y 13,1 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,44 (d, J=17,4 Hz, 1H), 4,38 (d, J=17,3 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,92-2,84 (m, 1H), 2,62-2,56 (m, 1H), 2,41-2,26 (m, 1H), 2,08-1,99 (m, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 172,84, 171,00, 168,02, 155,65, 140,37, 140,15, 133,85, 131,92, 129,90, 128,44, 128,27, 121,92, 121,72, 120,02, 51,59, 48,38, 46,29, 34,73, 31,17, 22,56; Anal. Calc. para C₂₂H₂₂N₄O₄ + 0,6 H₂O: C, 63,33; H, 5,60; N, 13,43. Encontrado: C, 63,09; H, 5,18; N, 13,16.

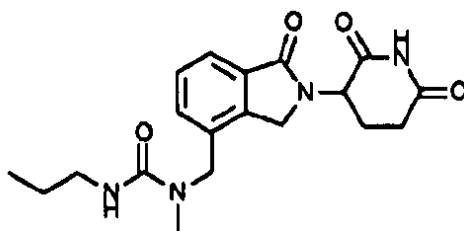
5.28 N-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-N-METIL-PROPIONAMIDA



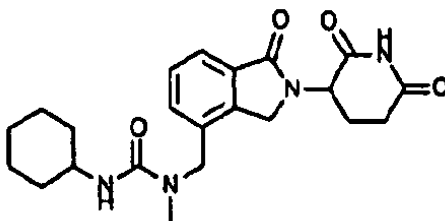
Se añadió trietilamina (0,5 g, 4,8 mmol) a una suspensión agitada de hidrocloreto de 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-4-metilaminometil-isoindol-1,3-diona (0,7 g, 1,9 mmol) y cloruro de propionilo (0,3 g, 2,7 mmol) en THF (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se extinguió con metanol (1 ml) y se concentró. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (70 ml), se lavó con HCN 1N (30 ml), H₂O (30 ml) y salmuera (30 ml) y se secó (MgSO₄). El disolvente se retiró y el residuo se purificó mediante cromatografía (SiO₂, EtOAc:CH₂Cl₂ 40:60) para dar 0,3 g (36%) de producto: pf 206-208°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11,14 (s, 1H), 7,89-7,81 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 5,19-5,12 (dd, J=4,9 y 12,4 Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,87 (m, 1H), 2,63-2,29 (m, 4H), 2,08-1,99 (m, 1H), 1,09-0,97 (m, 3H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 173,44, 172,66, 169,72, 167,50, 166,84, 138,08, 134,80, 132,52, 131,67, 127,49, 121,79, 48,79, 46,13, 35,38, 30,84, 25,52, 21,88, 9,06; Anal. Calc. para C₁₈H₁₉N₃O₅: C, 60,50; H, 5,36; N, 11,76. Encontrado: C, 60,37; H, 5,52; N, 11,41.

5.29 1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-1-METIL-3-M-TOLIL-UREA

5 A una suspensión de hidrocloreto de 3-(4-metilaminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,60 g, 1,86 mmol) e isocianato de m-tolilo (0,29 ml, 2,23 mmol) en CH₂Cl₂ seco (80 ml) se añadió diisopropiletilamina (0,45 ml g, 2,60 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se obtuvo una suspensión. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se enjuagó con CH₂Cl₂ y se suspendió con acetona para dar 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilmetil]-1-metil-3-m-tolil-urea como un sólido (0,41 g, 52%): pf 208-210°C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 X 150 mm, 5 micro, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 (CH₃CN/H₂O): t_R = 2,57 (99%); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1,99-2,08 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,28-2,35 (m, 1H), 2,55-2,62 (m, 1H), 2,85-2,92 (m, 1H), 2,96 (s, 2H), 4,36 (d, J=17,3 Hz, 1H), 4,43 (d, J=17,3 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 5,10-5,17 (dd, J=5,1, 13,2 Hz, 1H), 6,78 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,10 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,29-7,25 (m, 2H), 7,45 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,53 (t, J=7,4 Hz, 1H), 7,63 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), ¹³C NMR (DMSO-d₆): δ: 21,17, 22,56, 31,17, 34,71, 46,25, 48,38, 51,56, 117,15, 120,57, 121,71, 122,63, 128,12, 128,43, 129,87, 131,92, 133,87, 137,31, 140,13, 140,27, 155,62, 168,01, 171,01, 172,84. Anal. Calc. para C₂₃H₂₄N₄O₄+0,1 H₂O: C, 65,42; H, 5,78; N, 13,27. Encontrado: C, 65,25; H, 5,50; N, 13,14.

5.30 1-(2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL)-1-METIL-3-PROPIL-UREA

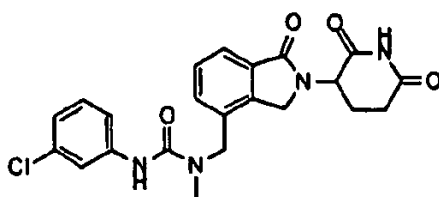
20 A una suspensión de 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-4-metilaminometil-isoindol-1,3-diona (0,60 g, 1,86 mmol) e isocianato de propilo (0,21 ml, 2,23 mmol) en CH₂Cl₂ seco (80 ml) se añadió diisopropiletilamina (0,45 ml g, 2,60 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se extinguió con MeOH y se extrajo con H₂O (40 ml) y a continuación con HCl 1N (40 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (40 ml) y se concentró en un evaporador giratorio. El aceite resultante se purificó sobre columna de gel de sílice para dar 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilmetil]-1-metil-3-propil-urea (0,33 g, 48%): pf 220-222°C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 X ISO mm, 5 micro, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 (CH₃CN/H₂O): t_R = 2,01 (99%); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0,81 (t, J=7,3 Hz, 3H), 1,34-1,48 (m, 2H), 2,00-2,04 (m, 1H), 2,30-2,37 (m, 1H), 2,58-2,64 (m, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,86-3,04 (m, 3H), 4,30 (d, J=17,3 Hz, 1H), 4,38 (d, J=17,5 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 5,11-5,18 (dd, J=4,9, 13,1 Hz, 1H), 6,45 (1, J=5,3 Hz, 1H), 7,37 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,50 (1, J=7,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J=7,4 Hz, 1H), 11,02 (s, 1H), ¹³C NMR (DMSO-d₆): δ: 11,31, 22,63, 23,19, 31,16, 34,05, 42,01, 46,14, 48,15, 51,49, 121,55, 128,30, 129,88, 131,86, 134,37, 140,02, 157,81, 168,03, 171,00, 172,85. Anal. Calc. para C₁₉H₂₄N₄O₄: C, 61,28; H, 6,50; N, 15,04. Encontrado: C, 60,94; H, 6,62; N, 14,89.

5.31 3-CICLOHEXIL-1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-1-METIL-UREA

35

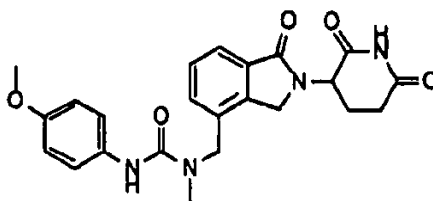
A una suspensión de hidrocloreto de 3-(4-metilaminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,60 g, 1,86 mmol) e isocianato de ciclohexilo (0,28 ml, 2,23 mmol) en CH_2Cl_2 seco (80 ml) se añadió diisopropiletilamina (0,45 ml g, 2,60 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se extinguió con MeOH y se extrajo con H_2O (40 ml) y a continuación con HCl 1N (40 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (40 ml) y se concentró en un evaporador giratorio. El aceite resultante se purificó sobre columna de gel de sílice para dar 3-ciclohexil-1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilmetil]-1-metil-urea (0,54 g, 71%): pf 219-221°C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 X 150 mm, 5 micro, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$): $t_R = 4,61$ (99%); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,02-1,30 (m, 5H), 1,54-1,76 (m, 5H), 2,00-2,05 (m, 1H), 2,29-2,36 (m, 1H), 2,58-2,64 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,87-3,01 (m, 1H), 3,36-3,42 (m, 1H), 4,28 (d, $J=17,3$ Hz, 1H), 4,36 (d, $J=17,5$ Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 5,12-5,19 (dd, $J=4,9, 13,1$ Hz, 1H), 6,07 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 7,50 (t, $J=7,4$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 11,03 (s, 1H). ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ : 22,69, 25,10, 25,35, 31,14, 33,22, 34,00, 46,12, 48,21, 49,34, 51,45, 121,59, 128,30, 130,08, 131,87, 134,41, 139,99, 157,09, 168,02, 170,99, 172,84. Anal. Calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4+0,1 \text{H}_2\text{O}$: C, 63,78; H, 6,86; N, 13,52. Encontrado: C, 63,41; H, 6,93; N, 13,33.

5.32 3-(3-CLORO-FENIL)-1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-1-METIL-UREA

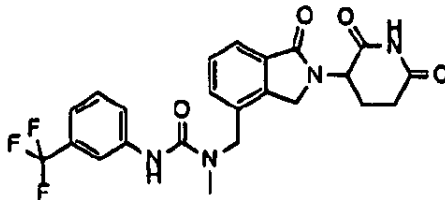


A una suspensión de hidrocloreto de 3-(4-metilaminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,60 g, 1,86 mmol) e isocianato de 3-cloro-fenilo (0,27 ml, 2,23 mmol) en CH_2Cl_2 seco (80 ml) se añadió diisopropiletilamina (0,45 ml g, 2,60 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se extinguió con MeOH y se filtró. El sólido resultante se enjuagó con CH_2Cl_2 (5 ml) para dar 3-(3-cloro-fenil)-1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilmetil]-1-metil-urea (0,68 g, 82%): pf 193-195°C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 X 150 mm, 5 micro, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$): $t_R = 3,29$ (99%); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2,00-2,04 (m, 1H), 2,32-2,38 (m, 1H), 2,56-2,63 (m, 1H), 2,85-2,92 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 4,38 (d, $J=17,3$ Hz, 1H), 4,45 (d, $J=17,3$ Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 5,10-5,18 (dd, $J=4,5, 13,2$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,26 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,53 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,64-7,67 (m, 2H), 8,65 (s, 1H), 11,13 (s, 1H), ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ : 22,57, 31,19, 34,76, 46,27, 48,37, 51,60, 118,00, 119,08, 121,42, 121,77, 128,48, 129,85, 129,92, 131,93, 132,69, 133,62, 140,15, 142,04, 155,34, 168,00, 171,01, 172,84. Anal. Calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_4$: C, 59,93; H, 4,80; N, 12,71, Cl, 8,04. Encontrado: C, 59,30; H, 4,66; N, 12,33, Cl, 8,36.

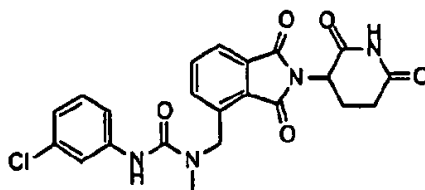
5.33 1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-3-(4-METOXI-FENIL)-1-METIL-UREA



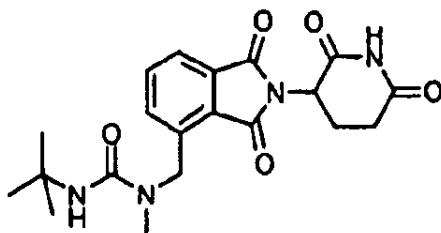
A una suspensión de hidrocloreto de 3-(4-metilaminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,60 g, 1,86 mmol) e isocianato de 4-metoxi-fenilo (0,29 ml, 2,23 mmol) en CH_2Cl_2 seco (80 ml) se añadió diisopropiletilamina (0,45 ml g, 2,60 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se extinguió con MeOH y se filtró. El sólido resultante se enjuagó con CH_2Cl_2 (5 ml) para dar 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilmetil]-3-(4-metoxi-fenil)-1-metil-urea (0,38 g, 46%): pf 245-247°C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 X 150 mm, 5 micro, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$): $t_R = 1,91$ (98%); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,99-2,04 (m, 1H), 2,30-2,37 (m, 1H), 2,56-2,63 (m, 1H), 2,85-2,87 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 4,37 (d, $J=17,3$ Hz, 1H), 4,44 (d, $J=17,4$ Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 5,11-5,18 (dd, $J=4,9, 13,1$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J=8,9$ Hz, 2H), 7,32 (d, $J=8,9$ Hz, 2H), 7,45 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 7,53 (t, $J=7,4$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 11,02 (s, 1H). ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ : 22,58, 31,17, 34,64, 46,26, 48,36, 51,57, 55,10, 113,46, 121,69, 122,01, 128,41, 129,91, 131,91, 133,29, 133,98, 140,13, 154,64, 155,91, 168,02, 171,02, 172,85. Anal. Calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5+0,1 \text{H}_2\text{O}$: C, 63,03; H, 5,57; N, 12,78. Encontrado: C, 62,96; H, 5,48; N, 12,49.

5.34 1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHDRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-1-METIL-3-(3-TRIFLUOROMETIL-FENIL)-UREA

5 A una suspensión de hidrocloreto de 3-(4-metilaminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,60 g, 1,86 mmol) e isocianato de α,α,α -trifluoro-*m*-tolilo (0,29 ml, 2,23 mmol) en CH_2Cl_2 seco (80 ml) se añadió diisopropiletilamina (0,45 ml g, 2,60 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se extinguió con MeOH y se filtró. El sólido resultante se enjuagó con CH_2Cl_2 (5 ml) para dar 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilmetil]-1-metil-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea (0,58 g, 66%): pf 198-200°C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 X 150 mm, 5 micro, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$): $t_R = 1,91$ (98%); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2,00-2,05 (m, 1H), 2,28-2,39 (m, 1H), 2,56-2,63 (m, 1H), 2,85-2,93 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 4,32-4,53 (dd, $J=8$, 20 Hz, 2H), 4,67 (s, 2H), 5,11-5,18 (dd, $J=5,9$, 15,8 Hz, 1H), 7,30 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,44-7,57 (m, 3H), 7,65 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ : 22,56, 31,17, 34,76, 46,25, 48,36, 51,60, 115,71, 118,50, 121,78, 123,15, 126,42, 128,49, 128,83, 129,44, 129,81, 131,94, 133,59, 140,14, 141,33, 155,41, 168,00, 171,01, 172,82. Anal. Calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$: C, 58,23; H, 4,46; N, 11,81; F, 12,01. Encontrado: C, 58,06; H, 4,30; N, 12,09, F, 11,59.

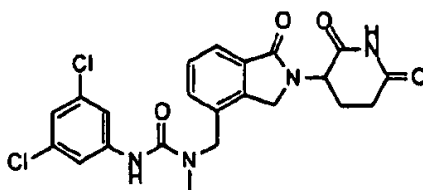
5.35 3-(3-CLORO-FENIL)-1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHDRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-1-METIL-UREA

20 A una suspensión de hidrocloreto de 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-4-metilaminometil-isoindol-1,3-diona (0,65 g, 1,93 mmol) y 3-cloroisocianato (0,28 ml, 2,31 mmol) en CH_2Cl_2 seco (80 ml) se añadió diisopropiletilamina (0,47 ml g, 2,60 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se añadieron agua (40 ml) y HCl 1N (40 ml). La mezcla se extrajo y la capa orgánica se lavó con salmuera (40 ml) y se concentró en un evaporador giratorio. El aceite resultante se purificó sobre columna de gel de sílice para dar 3-(3-cloro-fenil)-1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilmetil]-1-metil-urea como un sólido (0,55 g, 62%): pf 193-195°C, HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 X 150 mm, 5 micro, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$): $t_R = 6,23$ (99%); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2,05-2,09 (m, 1H), 2,58-2,64 (m, 1H), 2,84-2,91 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 5,01 (s, 2H), 5,14-5,21 (dd, $J=5,2$, 12,5 Hz, 1H), 7,00 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,26 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J=6,9$ Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,90-7,81 (m, 2H), 8,70 (s, 1H), 11,15 (s, 1H), ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ : 21,99, 30,94, 35,19, 47,54, 48,87, 117,99, 119,08, 121,46, 121,95, 127,60, 129,89, 131,83, 132,42, 132,67, 135,05, 138,50, 141,99, 155,45, 166,97, 167,59, 169,84, 172,78. Anal. Calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_5$: C, 58,09; H, 4,21; N, 12,32, Encontrado: C, 58,01; H, 4,40; N, 12,00.

5.36 3-TERC-BUTIL-1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-1,3-DIHDRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-1-METIL-UREA

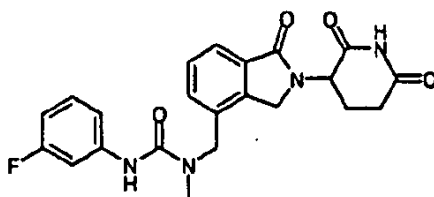
A una suspensión de hidrocloreto de 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-4-metilaminometil-isoindol-1,3-diona (0,65 g, 1,93 mmol) e isocianato de t-butilo (0,26 ml, 2,31 mmol) en CH_2Cl_2 seco (80 ml) se añadió diisopropiletilamina (0,47 ml g, 2,60 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió agua (40 ml) y HCl 1N (40 ml). La mezcla se extinguió con MeOH y se extrajo con H_2O (40 ml) y a continuación con HCl 1N (40 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (40 ml) y se concentró en un evaporador giratorio. El aceite resultante se purificó sobre columna de gel de sílice para dar 3-terc-butil-1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilmetil]-1-metil-urea (0,59 g, 76%): pf 188-190°C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 X 150 mm, 5 micro, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$): $t_R = 3,14$ (96%); ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 1,28 (s, 9H), 2,08 (m, 1H), 2,64-2,50 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,87-2,95 (m, 1H), 4,87 (s, 2H), 5,14-5,18 (dd, $J=5,3,12,6$ Hz, 1H), 5,71 (s, 1H), 7,50-7,52 (m, 1H), 7,79-7,88 (m, 2H), 11,13 (s, 1H). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ : 21,95, 29,13, 30,90, 34,81, 47,02, 48,82, 50,07, 121,70, 127,45, 131,73, 132,49, 134,78, 139,63, 157,40, 166,95, 167,61, 169,80, 172,73. Anal. Calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5$: C, 59,99; H, 6,04; N, 13,99. Encontrado: C, 59,87; H, 6,01; N, 13,83.

5.37 3-(3,5-DICLORO-FENIL)-1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-1-METIL-UREA



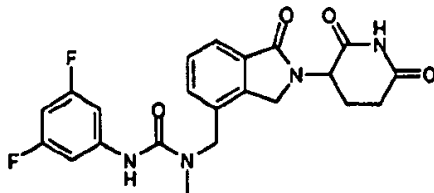
A una suspensión de hidrocloreto de 3-(4-metilaminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,60 g, 1,86 mmol) e isocianato de 3,5-diclorofenilo (0,42 g, 2,23 mmol) en CH_2Cl_2 seco (80 ml) se añadió diisopropiletilamina (0,45 ml g, 2,60 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se extinguió con MeOH y se filtró. El sólido resultante se enjuagó con CH_2Cl_2 (5 ml) para dar 3-(3,5-dicloro-fenil)-1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilmetil]-1-metil-urea (0,76 g, 86%): pf 285-287°C, HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 X 150 mm, 5 micro, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$): $t_R = 6,97$ (99%); ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 2,00-2,05 (m, 1H), 2,33-2,40 (m, 1H), 2,57-2,64 (m, 1H), 2,85-2,94 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 4,37 (d, $J=17,3$ Hz, 1H), 4,45 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 5,10-5,18 (dd, $J=4,9, 13,1$ Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,45 (d, $J=8,9$ Hz, 2H), 7,53 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,63-7,67 (m, 3H), 8,80 (s, 1H), 11,01 (s, 1H), ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ : 22,57, 31,19, 34,78, 46,26, 48,37, 51,61, 117,44, 120,77, 121,82, 128,51, 129,81, 131,95, 133,40, 133,65, 140,15, 143,05, 155,03, 167,98, 171,00, 172,83. Anal. Calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4+0,2 \text{CH}_2\text{Cl}_2$: C, 54,16; H, 4,18; N, 11,38, Cl, 17,28. Encontrado: C, 54,34; H, 3,95; N, 11,29; Cl, 17,13.

5.38 1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-3-(3-FLUORO-FENIL)-1-METIL-UREA



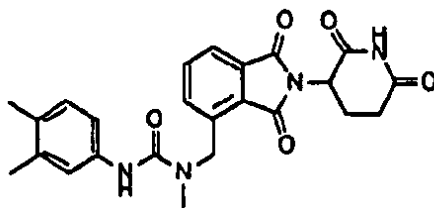
Se añadió diisopropiletilamina (0,3 g, 2,6 mmol) a una suspensión agitada de hidrocloreto de 3-(4-metilaminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,6 g, 1,9 mmol) e isocianato de 3-fluorofenilo (0,3 g, 2,2 mmol) en cloruro de metileno seco (80 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El sólido se recogió para dar 0,7 g (84%) de producto: pf 218-220°C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 11,01 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,67 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 7,56-7,22 (m, 5H), 6,79-6,72 (m, 1H), 5,17-5,11 (dd, $J=6,0$ y 12,0 Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,46 (d, $J=15$ Hz, 1H), 4,38 (d, $J=18$ Hz, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,97-2,86 (m, 1H), 2,63-2,57 (m, 1H), 2,38-2,33 (m, 1H), 2,09-2,02 (m, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 172,80, 170,97, 167,97, 163,68 (160,50), 155,33, 142,44 (142,30), 140,14, 133,61, 131,90, 129,79, 129,66, 128,44, 121,73, 115,23, 108,21 (107,93), 106,38 (106,03), 51,58, 48,32, 46,25, 34,75, 31,15, 22,53; Anal. Calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_4$: C, 62,26; H, 4,99; N, 13,20; F, 4,48. Encontrado: C, 62,09; H, 4,92; N, 13,05; F, 4,41.

5.39 3-(3,5-DIFLUORO-FENIL)-1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-1-METIL-UREA



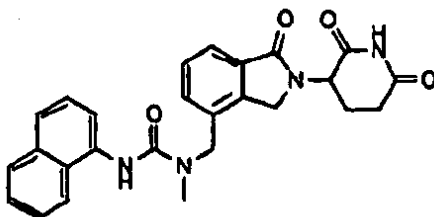
5 Se añadió diisopropiletilamina (0,3 g, 2,6 mmol) a una suspensión agitada de hidrocloreto de 3-(4-metilaminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,6 g, 1,9 mmol) e isocianato de 3,5-difluorofenilo (0,4 g, 2,2 mmol) en cloruro de metileno seco (80 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El sólido se recogió para dar 0,6 g (76%) de producto: pf 228-230°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11,01 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,64 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,53 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,31 (d, J=8,8 Hz, 2H), 6,75 (t, J=9,3 Hz, 1H), 5,17-5,10 (dd, J=4,9 y 13,1 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,45 (d, J=17,4 Hz, 1H), 4,38 (d, J=17,3 Hz, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,92-2,85 (m, 1H), 2,63-2,57 (m, 1H), 2,45-2,30 (m, 1H), 2,04-2,00 (m, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 172,84, 171,01, 167,99, 164,35 (164,10), 160,51 (160,26), 155,07, 143,32 (143,55, 143,09), 140,17, 133,43, 131,94, 129,80, 128,50, 121,81, 102,17 (102,00), 101,88 (101,71), 96,61 (97,03, 96,19), 51,62, 48,33, 46,27, 34,80, 31,18, 22,55; Anal. Calc. para C₂₂H₂₀F₂N₄O₄: C, 59,73; H, 4,56; N, 12,66; F, 8,59. Encontrado: C, 59,59; H, 4,71; N, 12,46; F, 8,61.

5.40 3-(3,4-DIMETIL-FENIL)-1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-1-METIL-UREA



15 A una suspensión de hidrocloreto de 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-4-metilaminometil-isoindol-1,3-diona (0,65 g, 1,93 mmol) e isocianato de 3,4-dimetilfenilo (0,32 ml, 2,31 mmol) en CH₂Cl₂ seco (80 ml) se añadió diisopropiletilamina (0,47 ml g, 2,60 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se extinguió con MeOH (1 ml). La suspensión se filtró y la torta sólida resultante se enjuagó con CH₂Cl₂ (5 ml). El sólido se resuspendió con éter (15 ml) para dar 3-(3,4-dimetilfenil)-1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilmetil]-1-metil-urea como un sólido (0,51 g, 59%): pf 202-204°C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 X 150 mm, 5 micro, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 (CH₃CN/H₂O): t_R = 6,23 (99%); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2,14 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,54-2,64 (m, 2H), 2,85-2,97 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 5,00 (s, 2H), 5,14-5,20 (dd, J=5,3,12,6 Hz, 1H), 6,99 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,19 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,61 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,89-7,81 (m, 2H), 8,34 (s, 1H), 11,15 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ: 18,62, 15,54, 21,97, 30,91, 35,10, 47,46, 48,85, 117,61, 121,43, 121,83, 127,54, 129,12, 129,51, 131,78, 132,42, 134,95, 135,63, 137,93, 138,97, 155,79,166,96, 167,58, 169,80, 172,74. Anal. Calc. para C₂₄H₂₄N₄O₅: C, 64,28; H, 5,39; N, 12,49. Encontrado: C, 63,99; H, 5,26; N, 12,39.

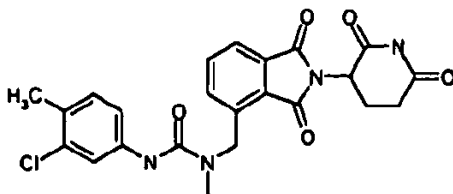
5.41 1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-1-METIL-3-NAFTALEN-1-IL-UREA



30 A una suspensión de hidrocloreto de 3-(4-metilamino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,60 g, 1,86 mmol) e isocianato de 1-naftilo (0,32 ml, 2,23 mmol) en CH₂Cl₂ seco (80 ml) se añadió diisopropiletilamina (0,45 ml g, 2,60 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se extinguió con MeOH y se

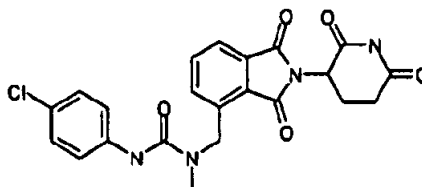
filtró. El sólido resultante se enjuagó con CH_2Cl_2 (5 ml) para dar 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilmetil]-1-metil-3-naftalen-1-il-urea (0,76 g, 89%): pf 292-294°C, HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 X 150 mm, 5 micro, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$): $t_R = 2,65$ (99%); ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 2,00-2,05 (m, 1H), 2,29-2,35 (m, 1H), 2,56-2,62 (m, 1H), 2,87-2,97 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 4,40 (d, $J=17,3$ Hz, 1H), 4,47 (d, $J=17,4$ Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 5,13-5,19 (dd, $J=5,1, 13,3$ Hz, 1H), 7,47-7,93 (m, 10H), 8,57 (s, 1H), 11,04 (s, 1H), ^{13}C NMR (DMSO-d_6): δ : 22,62, 31,14, 34,78, 46,20, 48,55, 51,52, 121,70, 123,30, 123,38, 125,46, 125,48, 125,74, 127,87, 128,42, 129,63, 129,91, 131,95, 133,71, 133,99, 135,39, 140,17, 156,71, 168,02, 170,99, 172,81. Anal. Calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$: C, 68,41; H, 5,30; N, 12,27. Encontrado: C, 68,54; H, 5,12; N, 11,87.

5.42 3-(3-CLORO-4-METIL-FENIL)-1-(2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-1-METIL-UREA



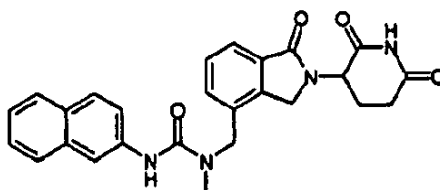
Se añadió diisopropiletilamina (0,4 g, 2,6 mmol) a una suspensión agitada de hidrocloreto de 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-4-metilaminometil-isoindol-1,3-diona (0,7 g, 1,9 mmol) e isocianato de 3-cloro-4-metilfenilo (0,4 g, 2,3 mmol) en CH_2Cl_2 seco (80 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se suspendió en acetona (15 ml) para dar 0,7 g (80%) de producto: pf 193-195°C; ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 11,15 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,87-7,84 (m, 2H), 7,68-7,60 (m, 2H), 7,37-7,34 (dd, $J=2,1$ y 8,3 Hz, 1H), 7,21 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 5,20-5,14 (dd, $J=5,6$ y 12,3 Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,92 (m, 1H), 2,58 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,08 (m, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6): δ 172,74, 169,80, 167,56, 166,94, 155,51, 139,57, 138,64, 135,00, 132,58, 132,42, 131,79, 130,64, 128,21, 127,56, 121,89, 119,68, 118,39, 48,85, 47,49, 35,11, 30,91, 21,97, 18,74; Anal. Calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_5$: C, 58,92; H, 4,51; N, 11,95; Cl, 7,56. Encontrado: C, 58,81; H, 4,29; N, 11,74; Cl, 7,79.

5.43 3-(4-CLORO-FENIL)-1-(2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-1-METIL-UREA



Se añadió diisopropiletilamina (0,4 g, 2,6 mmol) a una suspensión agitada de hidrocloreto de 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-4-metilaminometil-isoindol-1,3-diona (0,7 g, 1,9 mmol) e isocianato de 4-clorofenilo (0,4 g, 2,3 mmol) en CH_2Cl_2 seco (80 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se suspendió en acetona (15 ml) para dar 0,7 g (80%) de producto: pf 279-281°C; ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 11,15 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,86-7,83 (m, 2H), 7,63 (d, $J=1,4$ Hz, 1H), 7,55-7,52 (dd, $J=2,1$ y 6,8 Hz, 2H), 7,30-7,27 (dd, $J=2,1$ y 6,9 Hz, 2H), 5,20-5,14 (dd, $J=6,6$ y 13,2 Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,97-2,85 (m, 1H), 2,65-2,57 (m, 2H), 2,11-2,02 (m, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6): δ 172,68, 169,74, 167,50, 166,88, 155,50, 139,30, 138,57, 134,93, 132,36, 131,73, 128,00, 127,51, 125,42, 121,83, 121,28, 48,78, 47,42, 35,08, 30,84, 21,90; Anal. Calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_5$: C, 58,09; H, 4,21; N, 12,32; Cl, 7,79. Encontrado: C, 57,79; H, 4,05; N, 12,05; Cl, 7,84.

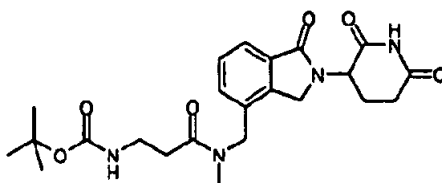
5.44 1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-1-METIL-3-NAFTALEN-2-IL-UREA



Se añadió diisopropiletilamina (0,3 g, 2,6 mmol) a una suspensión agitada de hidrocloreto de 3-(4-metilaminometil-1-

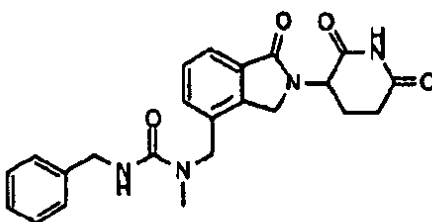
oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,6 g, 1,9 mmol) e isocianato de 2-naftilo (0,4 g, 2,2 mmol) en cloruro de metileno (80 ml) seco. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El sólido se recogió y se suspendió con acetona (20 ml) para dar 0,7 g (81%) de producto: pf 292-294°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11,02 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,03 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,81-7,32 (m, 9H), 5,17-5,11 (dd, J=5,1 y 13,2 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,48 (d, J=17,3 Hz, 1H), 4,41 (d, J=17,3 Hz, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,97-2,85 (m, 1H), 2,60-2,54 (m, 1H), 2,38-2,32 (m, 1H), 2,04-1,99 (m, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 172,79, 170,98, 168,00, 155,70, 140,15, 138,10, 133,80, 133,44, 131,92, 129,86, 129,13, 128,44, 127,69, 127,31, 126,89, 126,09, 123,94, 121,71, 121,29, 115,31, 51,59, 48,41, 46,29, 34,80, 31,13, 22,54; Anal. Calc. para C₂₆H₂₄N₄O₄: C, 68,41; H, 5,30; N, 12,27. Encontrado: C, 68,32; H, 5,28; N, 12,11.

5.45 ÉSTER TERC-BUTÍLICO DE ÁCIDO (2-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-METIL-CARBAMOIL}-ETIL)-CARBÁMICO



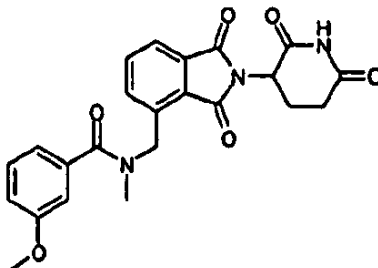
Se añadió 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (2,4 g, 15,5 mmol) a una suspensión agitada de hidrocloreto de 3-(4-metilaminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (2,0 g, 6,2 mmol) en CH₃CN seco (80 ml). Después de agitar durante 5 minutos, se añadieron 1-hidroxibenzotriazol (1,0 g, 7,4 mmol) y N-BOC-β-alanina (1,3 g, 6,8 mmol), seguido por hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,8 g, 9,3 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en cloruro de metileno (80 ml), se lavó con H₂O (2X40 ml) y salmuera (40 ml) y se secó (MgSO₄). El disolvente se retiró, y el residuo se purificó mediante cromatografía (CH₃OH:CH₂Cl₂ 3:97) para dar 2,2 g (76%) de producto: pf 222-224°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11,0 (s, 1H), 7,68-7,28 (m, 3H), 6,74 (t, J=5,3 Hz, 1H), 5,15-5,09 (dd, J=5,3 y 13,2 Hz, 1H), 4,69-4,28 (m, 4H), 3,19-3,1 S (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,93-2,83 (m, 1H), 2,64-2,36 (m, 2H), 2,08-2,00 (m, 1H), 1,37 (s, 9H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 172,82, 171,06, 170,96, 167,96, 155,45, 140,27, 133,00, 131,85, 130,18, 128,33, 121,73, 77,57, 51,59, 46,76, 46,29, 36,40, 35,05, 32,78, 31,16, 28,19, 22,51; Anal. Calc. para C₂₃H₃₀N₄O₆+0,8H₂O: C, 58,41; H, 6,73; N, 11,85. Encontrado: C, 58,12, H, 6,84; N, 11,66.

5.46 3-BENCIL-1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-1-METIL-UREA



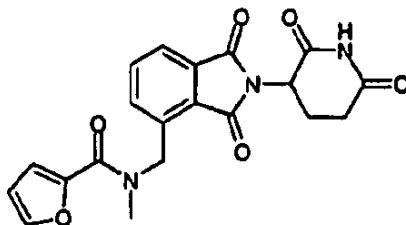
A una suspensión de hidrocloreto de 3-(4-metilaminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,60 g, 1,86 mmol) e isocianato de bencilo (0,28 ml, 2,23 mmol) en CH₂Cl₂ seco (80 ml) se añadió diisopropiletilamina (0,45 ml g, 2,60 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se extinguió con MeOH y se añadieron agua (40 ml) y HCl 1N (40 ml). La mezcla se extrajo y la capa orgánica se lavó con salmuera (40 ml) y se concentró en un evaporador giratorio. El aceite resultante se purificó sobre columna de gel de sílice para dar 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilmetil]-1-metil-3-naftalen-2-il-urea (0,49 g, 62%): pf 216-218°C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3,9 X 150 mm, 5 micro, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 (CH₃CN/H₂O): t_R = 3,48 (99%); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1,96-2,00 (m, 1H), 2,21-2,72 (m, 1H), 2,56-2,62 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,87-2,91 (m, 1H), 4,23-4,28 (m, 3H), 4,36 (d, J=17,4 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 5,08-5,14 (dd, J=5,1, 13,3 Hz, 1H), 7,08 (t, J=5,9 Hz, 1H), 7,17-7,32 (m, 5H), 7,39 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,51 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,08 (d, J=7,0 Hz, 1H), 11,02 (s, 1H), ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ: 22,50, 31,18, 34,11, 43,59, 46,14, 48,25, 51,50, 121,58, 126,36, 126,90, 128,04, 128,29, 129,86, 131,86, 134,18, 140,05, 141,08, 157,84, 168,01, 170,92, 172,82. Anal. Calc. para C₂₃H₂₄N₄O₅: C, 65,70; H, 5,75; N, 13,32. Encontrado: C, 65,54; H, 5,67; N, 13,15.

5.47 N-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-3-METOXI-N-METIL- BENZAMIDA



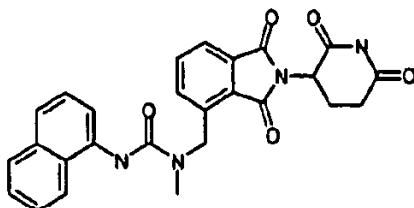
5 Se añadió trietilamina (0,5 g, 4,8 mmol) a una suspensión agitada de hidrocloreto de 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-4-metilaminometil-isoindol-1,3-diona (0,7 g, 1,9 mmol) y cloruro de m-anisólo (0,5 g, 2,7 mmol) en THF (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se extinguió con metanol (1 ml) y se concentró. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (70 ml) y se lavó con HCl 1N (30 ml), H₂O (30 ml) y salmuera (30 ml) y se secó (MgSO₄). El disolvente se retiró y el residuo se purificó mediante
10 cromatografía (SiO₂, EtOAc:CH₂Cl₂ 40:60) para dar 0,6 g (71 %) de producto: pf 216-218°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11,13 (s, 1H), 7,91-7,76 (m, 3H), 7,39-7,28 (m, 1H), 7,06-6,92 (m, 3H), 5,12-4,92 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,96-2,85 (m, 1H), 2,63-2,51 (m, 2H), 2,08-1,99 (m, 1H); ¹³C NMR(DMSO-d₆) δ 172,73, 169,77, 166,87, 159,03, 137,30, 135,17, 132,77, 131,86, 129,63, 127,77, 122,14, 119,01, 118,18, 115,22, 112,39, 111,71, 55,23, 48,87, 46,00, 37,72, 30,90, 21,94; Anal. Calc. para C₂₃H₂₁N₃O₆: C, 63,44; H, 4,86; N, 9,65. Encontrado: C, 63,50; H, 4,99; N, 9,52.

15 **5.48 [2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-METIL-AMIDA DE ÁCIDO FURANO-2-CARBOXÍLICO**



20 Se añadió trietilamina (0,5 g, 4,8 mmol) a una suspensión agitada de hidrocloreto de 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-4-metilaminometil-isoindol-1,3-diona (0,7 g, 1,9 mmol) y cloruro de 2-furoilo (0,4 g, 2,7 mmol) en THF (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se extinguió con metanol (1 ml) y se concentró. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (70 ml) y se lavó con HCl 1N (30 ml), H₂O (30 ml) y salmuera (30 ml) y se secó (MgSO₄). El disolvente se retiró y el residuo se purificó mediante
25 cromatografía (SiO₂, EtOAc:CH₂Cl₂ 40:60) para dar 0,6 g (73%) de producto: pf 184-186°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11,15 (s, 1H), 7,89-7,84 (m, 3H), 7,65-7,61 (m, 1H), 7,14 (an, 1H), 6,64 (an, 1H), 5,20-5,23 (m, 3H), 3,36 (an, 3H), 2,98-2,83 (m, 1H), 2,64-2,53 (m, 2H), 2,11-2,05 (m, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 172,72, 169,79, 167,47, 166,88, 159,74, 146,10, 145,14, 137,41, 135,09, 132,40, 131,85, 127,64, 122,11, 116,31, 111,44, 48,88, 30,90, 21,95; Anal. Calc. para C₂₀H₁₇N₃O₆: C, 60,76; H, 4,33; N, 10,63. Encontrado: C, 60,44; H, 4,24; N, 10,33.

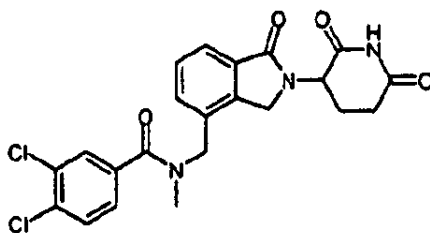
5.49 1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-1-METIL-3-NAFTALEN-1-IL-UREA



30 Se añadió isocianato de 1-naftilo (0,4 g, 2,2 mmol) a una suspensión agitada de hidrocloreto de 2-(2,6-dioxo-

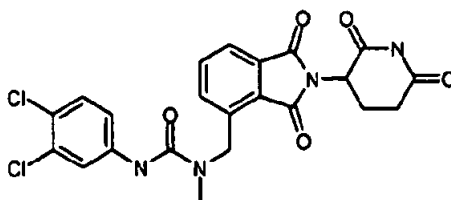
piperidin-3-il)-4-metilaminometil-isoindol-1,3-diona (0,7 g, 1,9 mmol) y trietilamina (0,3 g, 2,7 mmol) en THF (40 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se agitó con HCl 1N (20 ml). El sólido se recogió y se suspendió en acetona (15 ml) para dar 0,8 g de producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía preparatoria para dar 0,3 g (53%) de producto: pf 272-274°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11,15 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,93-7,48 (m, 10H), 5,14-5,09 (m, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,91-2,86 (m, 1H), 2,64-2,50 (m, 2H), 2,07 (m, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 172,75, 169,81, 167,57, 167,00, 156,88, 139,02, 135,34, 134,99, 133,71, 132,39, 131,85, 129,57, 127,86, 127,66, 125,73, 125,46, 125,04, 123,49, 123,27, 121,87, 48,86, 47,70, 34,00, 30,92, 21,99; Anal. Calc. para C₂₆H₂₂N₄O₅+0,15H₂O: C, 66,00; H, 4,75; N, 11,84. Encontrado: C, 65,62; H, 4,50; N, 11,70.

5.50 3,4-DICLORO-N-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-N-METIL-BENZAMIDA



Se añadió trietilamina (0,5 g, 4,7 mmol) a una suspensión agitada de hidrocloreto de 3-(4-metilaminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,6 g, 1,9 mmol) y cloruro de 3,4-diclorobenzoilo (0,6 g, 2,6 mmol) en THF (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se extinguió con metanol (1 ml) y se concentró. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (70 ml) y se lavó con HCl 1N (30 ml), H₂O (30 ml) y salmuera (30 ml) y se secó (MgSO₄). El disolvente se retiró y el residuo se purificó mediante cromatografía (SiO₂, CH₃OH:CH₂Cl₂ 5:95) para dar 0,7 g (70%) de producto: pf 228-230°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11,02 (s, 1H), 7,81-7,42 (m, 6H), 5,17-5,13 (m, 1H), 4,76-4,22 (m, 4H), 2,97 (s, 3H), 2,97-2,89 (m, 1H), 2,64-2,57 (m, 1H), 2,42-2,36 (m, 1H), 2,08-2,01 (m, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 172,83, 170,96, 167,95, 136,53, 132,28, 132,15, 131,98, 131,34, 130,75, 130,57, 129,08, 128,54, 127,26, 126,70, 122,03, 51,59, 47,05, 46,31, 37,18, 31,17, 22,55; Anal. Calc. para C₂₂H₁₉Cl₂N₃O₄: C, 57,40; H, 4,16; N, 9,13; Cl, 15,40. Encontrado: C, 57,11; H, 4,13; N, 8,95; Cl, 15,45.

5.51 3-(3,4-DICLORO-FENIL)-1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-1-METIL-UREA



Se añadió diisopropiletilamina (0,4 g, 2,7 mmol) a una suspensión agitada de hidrocloreto de 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-4-metilaminometil-isoindol-1,3-diona (0,7 g, 1,9 mmol) e isocianato de 3,4-diclorofenilo (0,4 g, 2,3 mmol) en CH₂Cl₂ seco (80 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se suspendió en éter (15 ml) para dar 0,8 g (89%) de producto: pf 255-257°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11,16 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,89-7,82 (m, 3H), 7,63-7,60 (m, 1H), 7,54-7,46 (m, 2H), 5,21-5,14 (dd, J=5,2 y 12,4 Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,91-2,84 (m, 1H), 2,64-2,49 (m, 2H), 2,09-2,05 (m, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 172,78, 169,84, 167,58, 166,96, 155,31, 140,71, 138,42, 135,07, 132,43, 131,83, 130,51, 130,11, 127,59, 123,13, 121,97, 120,70, 119,58, 48,87, 47,56, 35,19, 30,94, 21,99; Anal. Calc. para C₂₂H₁₈Cl₂N₄O₅: C, 54,00; H, 3,71; N, 11,45; Cl, 14,49. Encontrado: C, 53,84; H, 3,56; N, 11,27; Cl, 14,61.

5.52 ENSAYOS

5.52.1 Ensayo de Inhibición de TNFα en PBMC

Células mononucleares de sangre periférica (PBMC) procedentes de donantes normales se obtienen mediante centrifugación por densidad con Ficoll Hypaque (Pharmacia, Piscataway, NJ, EE. UU. de A.). Las células se cultivan en RPMI 1640 (Life Technologies, Grand Island, NY, EE. UU. de A.) suplementado con suero humano AB+ (Gemini Bio-products, Woodland, CA, EE. UU. de A.) al 10%, L-glutamina 2 mM, 100 U/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomycin (Life Technologies).

Las PBMC (2 x 10⁵ células) se cultivan en placa en placas de cultivo tisular Costar de fondo plano de 96 pocillos

(Corning, NY, EE. UU. de A.) por triplicado. Las células se estimulan con LPS (procedente de *Salmonella abortus equi*, cat. Sigma nº L-1887, St. Louis, MO, EE. UU. de A.) a 1 ng/ml final en ausencia o presencia de compuestos. Compuestos de la invención se disuelven en DMSO (Sigma) y se realizan diluciones adicionales en medio de cultivo inmediatamente antes del uso. La concentración final de DMSO en todos los ensayos puede ser aproximadamente 0,25%. Los compuestos se añaden a las células 1 hora antes de la estimulación con LPS. A continuación, las células se incuban durante 18-20 horas a 37°C en CO₂ al 5% y los sobrenadantes se recogen entonces, se diluyen con medio de cultivo y se ensayan con respecto a los niveles de TNFα mediante ELISA (Endogen, Boston, MA, EE. UU. de A.). Las IC₅₀ se calculan usando respuesta a la dosis sigmoidal de regresión no lineal, que restringe el máximo a 100% y el mínimo a 0%, permitiendo una pendiente variable (GraphPad Prism v3.02).

5.52.2 Producción de IL-2 y MIP-3α por células T

Las PBMC se privan de monocitos adherentes al poner 1 x 10⁸ PBMC en 10 ml de medio completo (RPMI 1640 complementado con 10% de suero bovino fetal inactivado térmicamente, L-glutamina 2 mM, 100 U/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomina) por disco de cultivo tisular de 10 cm, en una incubadora a 37°C, CO₂ al 5%, durante 30-60 minutos. El disco se enjuaga con medio para retirar todas las PBMC no adherentes. Las células T se purifican mediante selección negativa usando la siguiente mezcla de anticuerpos (Pharmingen) y Dynabead (Dyna) para cada 1 x 10⁸ PBMC no adherentes: 0,3 ml de cuentas anti-IgG de ratón ovina, 15 µl de anti-CD 16, 15 µl de anti-CD33, 15 µl de anti-CD56, 0,23 ml de cuentas anti-CD19, 0,23 ml de cuentas anti-HLA clase II y 56 µl de cuentas anti-CD14. Las células y la mezcla de cuentas/anticuerpos se hacen girar por completo verticalmente durante 30-60 minutos a 4°C. Las células T purificadas se retiran de las cuentas usando un imán Dynal. El rendimiento típico es aproximadamente 50% de células T, 87-95% de CD3⁺ mediante citometría de flujo.

Placas de cultivo tisular de fondo plano de 96 pocillos se revisten con anticuerpo anti-CD3 OKT3 a 5 µg/ml en PBS, 100 µl por pocillo, se incuban a 37°C durante 3-6 horas y a continuación se lavan cuatro veces con medio completo, 100 µl/pocillo, justo antes de que se añadan las células T. Los compuestos se diluyen hasta 20 veces del final en una placa de cultivo tisular de fondo redondo de 96 pocillos. Las concentraciones finales son aproximadamente 10 µM a aproximadamente 0,00064 µM. Una reserva de 10 mM de compuestos de la invención se diluye 1:50 al completo para la primera dilución de 20 veces de 200 µM en DMSO al 2% y se diluye en serie 1:5 en DMSO al 2%. El compuesto se añade en 10 µl por 200 µl de cultivo, para dar una concentración final de DMSO de 0,1%. Los cultivos se incuban a 37°C, CO₂ al 5%, durante 2-3 días, y los sobrenadantes se analizan con respecto a IL-2 y MIP-3α mediante ELISA (R&O Systems). Los niveles de IL-2 y MIP-3α se normalizan hasta la cantidad producida en presencia de una cantidad de un compuesto de la invención, y las EC₅₀ se calculan usando respuesta a la dosis sigmoidal de regresión no lineal, que restringe el máximo a 100% y el mínimo a 0%, permitiendo una pendiente variable (GraphPad Prism v3.02).

5.52.3 Ensayo de Proliferación Celular

Líneas celulares Namalwa, MUTZ-5 y UT-7 se obtienen del Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (Braunschweig, Alemania). La línea celular KG-1 se obtiene de the American Type Culture Collection (Manassas, VA, EE. UU. de A.). La proliferación celular, que está indicada por la incorporación de ³H-timidina, se mide en todas las líneas celulares como sigue.

Las células se cultivan en placa en placas de 96 pocillos a 6000 células por pocillo de media. Las células se pretratan con compuestos a aproximadamente 100, 10, 1, 0,1, 0,01, 0,001, 0,0001 y 0 µM en una concentración final de aproximadamente 0,25% de DMSO por triplicado a 37°C en una incubadora humidificada, con CO₂ al 5%, durante 72 horas. Se añade a continuación a cada pocillo un microcurio de ³H-timidina (Amersham) y las células se incuban de nuevo a 37°C en una incubadora humidificada, con CO₂ al 5%, durante 6 horas. Las células se recogen sobre placas filtrantes UniFilter GF/C (Perkin Elmer) usando un recogedor de células (Tomtec), y las placas se dejan secar durante la noche. Se añade Microscint 20 (Packard) (25 µl/pocillo) y las placas se analizan en TopCount NXT (Packard). Cada pocillo se cuenta durante un minuto. El porcentaje de inhibición de la proliferación celular se calcula promediando todos los triplicados y normalizando hasta el control de DMSO (0% de inhibición). Cada compuesto se prueba en cada línea celular en tres experimentos separados. Las IC₅₀ finales se calculan usando respuesta a la dosis sigmoidal de regresión no lineal, que restringe el máximo a 100% y el mínimo a 0%, permitiendo una pendiente variable (GraphPad Prism v3.02).

5.52.4 Inmunoprecipitación e Inmunotransferencia

Células Namalwa se tratan con DMSO o una cantidad de un compuesto de la invención durante 1 hora y a continuación se estimulan con 10 U/ml de Epo (R&O Systems) durante 30 minutos. Se preparan lisados celulares y bien se inmunoprecipitan con Ab receptor de Epo o bien se separan inmediatamente mediante SDS-PAGE. Las inmunotransferencias se sondan con Abs Akt, fosfo-Akt (Ser473 o Thr308), fosfo-Gab1 (Y627), Gab1, IRS2, actina e IRF-1 y se analizan en un Storm 860 Imager usando software ImageQuant (Molecular Dynamics).

5.52.5 Análisis del Ciclo Celular

Las células se tratan con DMSO o una cantidad de un compuesto de la invención durante la noche. Se realiza tinción con yoduro de propidio para el ciclo celular usando CycleTEST PLUS (Becton Dickinson) de acuerdo con el

protocolo del fabricante. Después de la tinción, las células se analizan mediante un citómetro de flujo FACSCalibur usando el software ModFit LT (Becton Dickinson).

5.52.6 Análisis de Apoptosis

5 Las células se tratan con DMSO o una cantidad de un compuesto de la invención en diversos puntos temporales y a continuación se lavan con tampón de lavado de anexina-V (BD Biosciences). Las células se incuban con proteína de unión a anexina-V y yoduro de propidio (BD Biosciences) durante 10 minutos. Las muestras se analizan usando citometría de flujo.

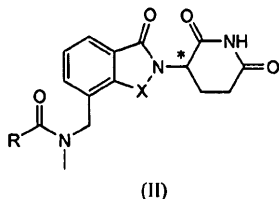
5.52.7 Ensayo de Luciferasa

10 Células Namalwa se transfectan con 4 µg de AP1-luciferasa (Stratagene) por 1×10^6 células y 3 µl de reactivo Lipofectamine 2000 (Invitrogen) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Seis horas después de la transfección, las células se tratan con DMSO o una cantidad de un compuesto de la invención. La actividad de luciferasa se ensaya usando tampón de lisis de luciferasa y sustrato (Promega) y se mide usando un luminómetro (Turner Designs).

15 Las realizaciones de la invención descrita anteriormente pretenden ser meramente ejemplares, y los expertos en la técnica, reconocerán, o serán capaces de determinar usando solo experimentación habitual, numerosos equivalentes de compuestos, materiales y procedimientos específicos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene una estructura de fórmula (II):



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o estereoisómeros, en el que:

* indica un centro quiral;

5 X es CH₂ o C=O;

R es alquilo(C₁-C₆); alcoxi(C₁-C₆); amino; alquil(C₁-C₆)-amino; dialquilamino, en el que cada uno de los grupos alquilo es independientemente alquilo(C₁-C₆); alquil(C₀-C₄)-arilo(C₆-C₁₀), opcionalmente sustituido con uno o más alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆) o halógeno; heteroarilo de 5 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo(C₁-C₆); -NHR'; o alquil(C₀-C₈)-N(R'')₂;

10 R' es: alquilo(C₁-C₆);

alquil(C₀-C₄)-arilo(C₆-C₁₀), opcionalmente sustituido con uno o más de:

alquilo(C₁-C₆), dicho propio alquilo opcionalmente sustituido con uno o más halógeno,

alcoxi(C₁-C₆), dicho propio alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más halógeno,

alquilen(C₁-C₆)-dioxi, o

15 halógeno; o

heteroarilo de 5 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo(C₁-C₆); y

cada presencia de R'' es independientemente H, alquilo(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), alquino(C₂-C₈), bencilo, arilo(C₆-C₁₀), heteroarilo de 5 a 10 miembros, o alquil(C₀-C₈)-C(O)O-alquilo(C₁-C₈).

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X es C=O.

20 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R es metilo o etilo; o

en el que R es NHR', y en el que R' es arilo(C₆-C₁₀), opcionalmente sustituido con uno o más alquilo(C₁-C₆) o alcoxi(C₁-C₆), opcionalmente en el que dicho alquilo o alcoxi está sustituido con uno o más de halógeno; o

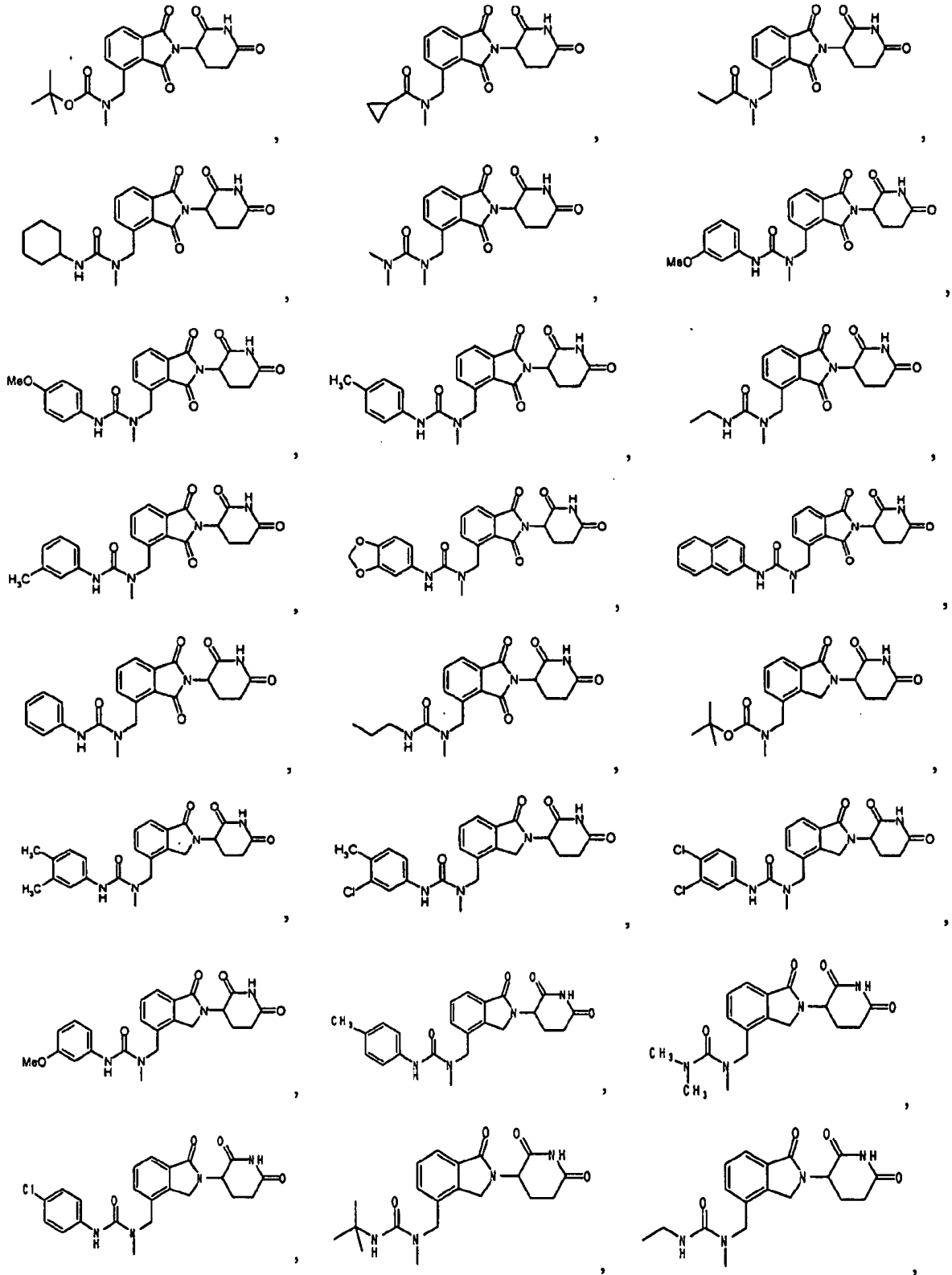
en el que R es un heteroarilo de 5 a 10 miembros.

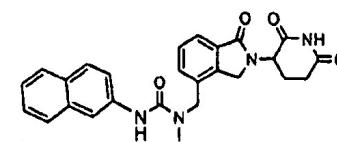
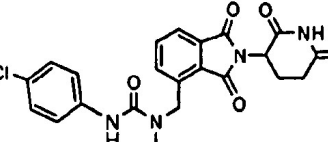
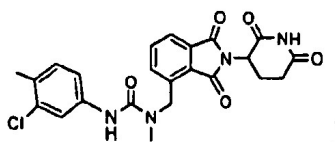
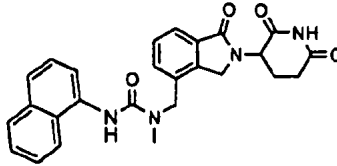
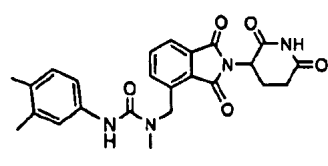
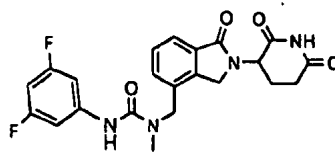
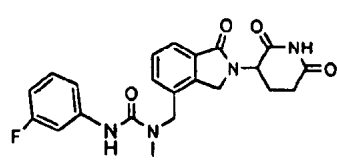
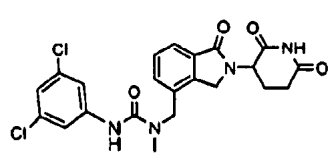
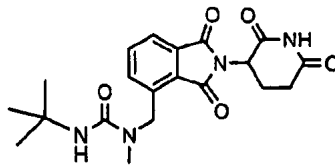
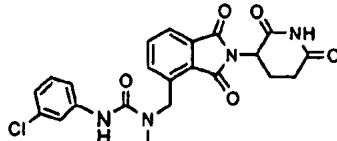
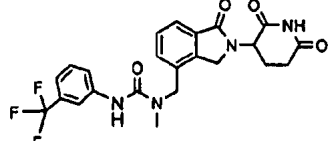
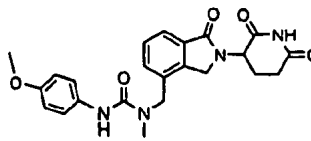
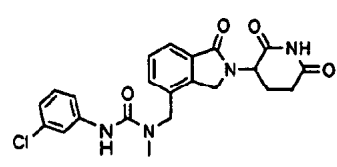
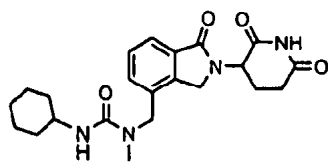
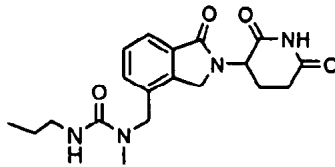
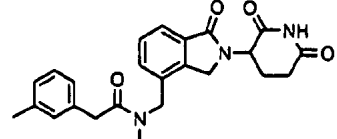
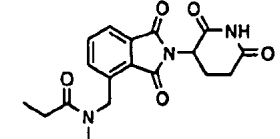
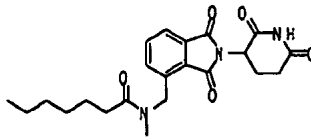
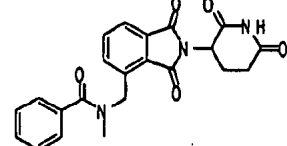
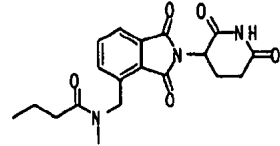
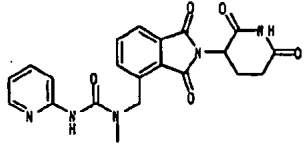
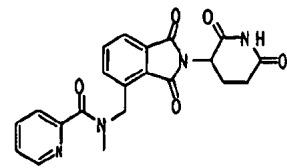
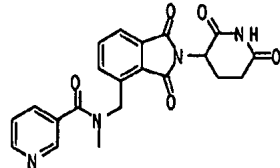
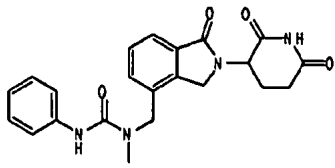
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X es CH₂.

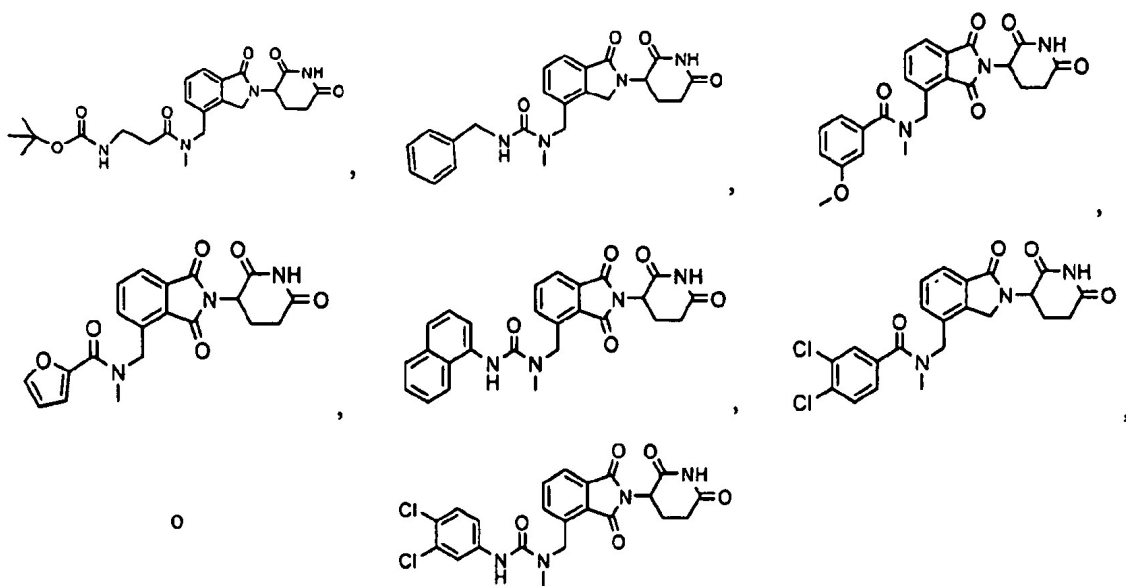
25 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el que R es metilo o etilo.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 4, en el que R es NHR', y en el que R' es arilo(C₆-C₁₀), opcionalmente sustituido con uno o más alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆) o halógeno, o en el que R' es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más metilo, metoxi, trifluorometilo o cloruro.

30 7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o estereoisómeros, en donde el compuesto es:







8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.
9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para el uso en el tratamiento, el manejo o la prevención de una enfermedad o trastorno, en donde la enfermedad o el trastorno es cáncer, un trastorno asociado con angiogénesis, dolor, degeneración macular o un síndrome relacionado, una enfermedad cutánea, un trastorno pulmonar, un trastorno relacionado con el amianto, una enfermedad parasitaria, un trastorno de inmunodeficiencia, un trastorno del SNC, lesión del SNC, aterosclerosis o un trastorno relacionado, sueño disfuncional o un trastorno relacionado, hemoglobinopatía o un trastorno relacionado, o un trastorno relacionado con TNF α .
10. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la enfermedad es cáncer, opcionalmente en el que el cáncer es cáncer hematológico o cáncer sólido.
11. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 9, que se prepara para ser administrado además de uno o más agentes activos adicionales.
12. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o estereoisómeros, se prepara para ser administrado oralmente o parenteralmente.
13. Una forma de dosificación unitaria simple que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.
14. La forma de dosificación unitaria simple de acuerdo con la reivindicación 13, que se prepara para la administración oral o parenteral, opcionalmente en donde la forma de dosificación unitaria simple, que se prepara para la administración oral, es una tableta o una cápsula.