



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 104**

51 Int. Cl.:
C07D 209/46 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05804207 .8**

96 Fecha de presentación : **27.07.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1778635**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.05.2007**

54 Título: **Compuestos de isoindolina y sus usos.**

30 Prioridad: **28.07.2004 US 900270**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.06.2011

73 Titular/es: **CELGENE CORPORATION**
7 Powder Horn Drive
Warren, New Jersey 07059, US

72 Inventor/es: **Muller, George, W. y**
Man, Hon-Wah

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 362 104 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 isoindolina y sus usos

La invención abarca nuevos derivados de isoindolina, composiciones farmacéuticas de estos compuestos y usos de estos compuestos y composiciones en el tratamiento, la prevención y la gestión de enfermedades mediadas por la inhibición de PDE4 y/o asociadas con niveles anormales de TNF- α .

Se ha informado de que los derivados de isoindolina son útiles en el tratamiento, la prevención y la gestión de varios trastornos o enfermedades. Por ejemplo, la patente US No. 6.667.316, que se incorpora a la presente memoria, en su totalidad, por referencia, divulga un género de compuestos que reducen los niveles de Factor de Necrosis Tumoral alfa (Tumor Necrosis Factor alpha, TNF- α) e inhiben las fosfodiesterasas (PDE). Sin embargo, existe una necesidad sostenida de compuestos efectivos en el tratamiento, la prevención y/o la gestión de varios trastornos y enfermedades mediadas por TNF- α y PDEs.

TRNF- α

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) es una citoquina que es liberada, principalmente, mediante inflamación y fagocitos mononucleares en respuesta a inmunoestimuladores. TNF- α es capaz de mejorar la mayoría de los procesos celulares, tales como diferenciación, reclutamiento, proliferación y degradación proteolítica. A niveles bajos, TNF- α confiere protección contra agentes infecciosos, tumores y daño tisular. Sin embargo, TNF- α tiene también un papel en muchas enfermedades. Cuando es administrado a pacientes, tales como seres humanos, TNF- α causa o agrava la inflamación, fiebre, efectos cardiovasculares, hemorragia, coagulación y respuestas de fase aguda similares a las observadas durante infecciones agudas y estados de shock. Una producción mejorada o no regulada de TNF- α se ha visto implicada en un número de enfermedades y afecciones médicas, por ejemplo, cánceres, tales como tumores sólidos y tumores transmitidos en la sangre; enfermedad cardíaca, tal como fallo cardíaco congestivo; y enfermedades virales, genéticas, inflamatorias, alérgicas y autoinmunes.

El cáncer es una enfermedad particularmente devastadora, e incrementos en niveles de TNF- α en sangre están implicados en el riesgo de cáncer y en su propagación. Normalmente, en sujetos sanos, las células cancerosas no sobreviven en el sistema circulatorio, siendo una de las razones que el revestimiento de los vasos sanguíneos actúa como una barrera para la extravasación de células tumorales. Sin embargo, se ha mostrado que los niveles incrementados de citoquinas incrementan sustancialmente la adhesión de células cancerosas al endotelio, *in vitro*. Una explicación es que las citoquinas, tales como TNF- α , estimulan la biosíntesis y la expresión de unos receptores de la superficie celular llamados ELAM-1. ELAM-1 es un miembro de una familia de receptores de adhesión celular dependiente de calcio, conocido como LEC-CAMs, que incluye LECAM-1 y GMP-140. Durante una respuesta inflamatoria, ELAM-1 en las células endoteliales funciona como un "receptor dirigido" para leucocitos. Se ha mostrado que ELAM-1 en células endoteliales media la adhesión incrementada de células de cáncer de colon a endotelio tratado con citoquinas (Rice et al., 1989, Science 246: 1303-1306).

Las enfermedades inflamatorias, tales como artritis, afecciones artríticas relacionadas (por ejemplo, osteoartritis y artritis reumatoide), enfermedad intestinal inflamatoria, sepsis, psoriasis, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas y enfermedades pulmonares inflamatorias crónicas son también achaques problemáticos y actuales. TNF- α juega un papel central en la respuesta inflamatoria y la administración de sus antagonistas bloquea respuestas agudas y crónicas en modelos animales de enfermedad inflamatoria.

La producción mejorada o no regulada de TNF- α se ha visto implicada en enfermedades víricas, genéticas, inflamatorias, alérgicas y autoinmunes. Los ejemplos de dichas enfermedades incluyen, pero no se limitan a, VIH, hepatitis, síndrome de distrés respiratorio agudo, enfermedades de resorción ósea, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas, dermatitis, fibrosis quística, shock séptico, sepsis, shock endotóxico, shock hemodinámico, síndrome séptico, lesión por reperfusión post isquémica, meningitis, psoriasis, enfermedad fibrótica, caquexia, enfermedad huésped contra injerto (GVHD), rechazo de injerto, enfermedad autoinmune, espondilitis reumatoide, afecciones artríticas, tales como artritis reumatoide, espondilitis reumatoide y osteoartritis, osteoporosis, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, ENL en lepra, daño por radiación, asma, y lesión alveolar hiperóxica. Tracey et al., 1987, Nature 330:662-664 y Hinshaw et al., 1990, Circ. Shock 30:279-292 (shock endotóxico); Dezube et al., 1990, Lancet, 335:662 (caquexia); Millar et al., 1989, Lancet 2:712-714 y Ferrai-Baliviera et al., 1989, Arch. Surg. 124: 1400-1405 (síndrome de distrés respiratorio del adulto); Bertolini et al., 1986, Nature 319:516-518, Johnson et al., 1989, Endocrinology 124:1424-1427, Holler et al., 1990, Blood 75:1011-1016, y Grau et al., 1989, N. Engl. J. Med. 320: 1586-1591 (enfermedades de resorción ósea); Pignet et al., 1990, Nature, 344:245-247, Bissonnette et al., 1989, Inflammation 13:329-339 y Baughman et al., 1990, J. Lab. Clin. Med. 115:36-42 (enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas); Elliot et al., 1995, Int. J. Pharmac. 17:141-145 (artritis reumatoide); von Dullemen et al., 1995, Gastroenterology 109:129-135 (enfermedad de Crohn); Duh et al., 1989, Proc. Nat. Acad. Sci. 86:5974-5978, Poll et al., 1990, Proc. Nat. Acad. Sci. 87: 782-785, Monto et al., 1990, Blood 79:2670, Clouse et al., 1989, J Immunol. 142, 431-

438, Poll et al., 1992, AIDS Res. Hum. Retrovirus, 191-197, Poli et al. 1990, Proc. Natl. Acad. Sci. 87:782-784, Folks et al., 1989, Proc. Natl. Acad. Sci. 86:2365-2368 (VIH e infecciones oportunistas resultantes del VIH).

PDE4

5 Monofosfato de adenosina 3',5'-cíclica (cAMP) es otra enzima que juega un papel en muchas enfermedades y afecciones, tales como, pero sin limitarse, a asma e inflamación (Lowe y Cheng, *Drugs of the Future*, 17(9), 799-807, 1992). Se ha informado de que la elevación de cAMP en leucocitos inflamatorios inhibe su activación y la subsiguiente liberación de mediadores inflamatorios, incluyendo TNF- α y factores κ B nucleares (NF- κ B). Los niveles incrementados de cAMP conducen también a la relajación del músculo liso tráqueo-bronquial.

10 Se cree que el principal mecanismo celular para la inactivación de cAMP es la rotura de cAMP por una familia de isoenzimas a las que se hace referencia como fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos (PDE) (Beavo y Reitsnyder, *Trends in Pharm.*, 11, 150-155, 1990). Hay doce miembros conocidos de la familia de PDEs. Se reconoce que la inhibición de PDE de tipo IV (PDE4) es particularmente efectiva tanto en la inhibición de la liberación mediada inflamatoria como en la relajación del músculo liso tráqueo-bronquial (Verghese, et al., *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 272(3), 1313-1320, 1995). De esta manera, los compuestos que inhiben específicamente PDE4 pueden inhibir la inflamación y ayudar a la relajación del músculo liso tráqueo-bronquial con un mínimo de efectos secundarios no deseados, tales como efectos anti-plaquetas y cardiovasculares.

20 La familia de PDE4 que es específica para cAMP es, actualmente, la más grande, y está compuesta de al menos 4 isozimas (a-d), y múltiples variantes alternativas de corte y empalme (Houslay, M.D. et al. in *Advances in Pharmacology* 44, eds. J. August et al., p.225, 1998). Puede haber más de 20 isoformas de PDE4 expresadas en un patrón celular específico regulado por un número de promotores diferentes. Los estados de enfermedad para los cuales se han buscado inhibidores PDE4 selectivos incluyen: asma, dermatitis atópica, depresión, lesión por reperfusión, shock séptico, shock tóxico, shock endotóxico, síndrome de distrés respiratorio del adulto, diabetes autoinmune, diabetes insípida, demencia multi-infarto, SIDA, cáncer, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, isquemia cerebral, psoriasis, rechazo de aloinjerto, restenosis, colitis ulcerativa, caquexia, malaria cerebral, rino-conjuntivitis alérgica, osteoartritis, artritis reumatoide, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquitis crónica, granuloma eosinofílico y encefalomiелitis autoinmune (Houslay et al., 1998). PDE4 está presente en el cerebro y en células inflamatorias principales y se ha encontrado en niveles anormalmente elevados en un número de enfermedades, incluyendo dermatitis atópica o eczema, asma, y fiebre del heno entre otras (referencia folleto OHSU y *J. of Allergy and Clinical Immunology*, 70: 452-457, 1982 de Grewe et al.). En individuos que sufren enfermedades atópicas se encuentra una actividad PDE-4 elevada en sus leucocitos mononucleares de sangre periférica, células T, células madre, neutrófilos y basófilos. Esta actividad PDE incrementada reduce los niveles de cAMP y resulta en una rotura del control de cAMP en estas células. Esto resulta en respuestas inmunes incrementadas en la sangre y tejidos de los afectados.

35 Se ha informado de que algunos inhibidores de PDE4 tienen un amplio espectro de actividad anti-inflamatoria, con impresionante actividad en modelos de asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y otros trastornos alérgicos, tales como dermatitis atópica y fiebre del heno. Los inhibidores de PDE 4 que han sido usados incluyen teofilina, rolipram, denbufilina, ARIFLO, ROFLUMILAST, CDP 840 (un tri-aril etano) y CP80633 (una pirimidona). Los inhibidores de PDE4 han demostrado que tienen influencia sobre las respuestas a eosinófilo, reducen la liberación de histamina basófila, reducen la síntesis de IgE, PGE2, IL10 y reducen la producción de I1-4 estimulada por anti-CD3. De manera similar, los inhibidores de PDE4 han demostrado que bloquean las funciones neutrófilas. Los neutrófilos juegan un papel principal en asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y otros trastornos alérgicos. Los inhibidores de PDE4 han demostrado que inhiben la liberación de moléculas de adhesión, especies de oxígeno reactivo, interleuquina (IL)-8 y elastasa neutrófila, asociada con neutrófilos que interrumpen la arquitectura del pulmón y, por lo tanto, la función de la vía respiratoria. Los inhibidores de PDE4 tienen influencia sobre múltiples rutas funcionales, actúan sobre múltiples rutas inmunes e inflamatorias, y tienen influencia sobre la síntesis o la liberación de numerosos mediadores inmunes. J.M. Hanifin y S.C. Chan, "Atopic Dermatitis-Therapeutic Implication for New Phosphodiesterase Inhibitors," *Monocyte Dysregulation of T Cells in AACI News*, 7/2, 1995; J.M. Hanifin et al., "Type 4 Phosphodiesterase Inhibitors Have clinical and In Vitro Anti-inflammatory Effects in Atopic Dermatitis," *Journal of Investigative Dermatology*, 1996, 107, pp51-56).

50 Algunos de los inhibidores de PDE-4 de la primera generación son efectivos en la inhibición de la actividad PDE4 y en el alivio de un número de problemas inflamatorios causados por una sobreexpresión de esta enzima. Sin embargo, su efectividad es limitada por efectos secundarios, particularmente cuando se usa sistemáticamente, tales como náuseas y vómitos. Huang et al., *Curr. Opin. In Chem. Biol.* 2001, 5:432-438. De hecho, muchos de los inhibidores de PDE-4 desarrollados hasta la fecha han sido compuestos de molécula pequeña con efectos secundarios en el sistema nervioso central y gastrointestinal, por ejemplo, dolor de cabeza, náusea/erresis y secreción gástrica.

55 La presente invención abarca nuevos derivados de isoindolina, tal como se define en las reivindicaciones, que son útiles en el tratamiento de una diversidad de enfermedades, incluyendo enfermedades mediadas por la inhibición de PDE4 y/o TNF- α . La invención proporciona también composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos

y usos para el tratamiento de una diversidad de enfermedades.

Abreviaturas y definiciones

Las abreviaturas usadas en la presente memoria son convencionales, si no se especifica lo contrario.

5 Tal como se usa en la presente memoria, y si no se especifica lo contrario, los términos “tratar”, “tratando” y “tratamiento”, tal como se usan en la presente memoria, contemplan una acción que ocurre mientras un paciente está sufriendo una enfermedad o un trastorno especificado, que reduce la severidad de la enfermedad o el trastorno.

Tal como se usa en la presente memoria, y si no se especifica lo contrario, los términos “prevenir”, “previniendo” y “prevención” contemplan una acción que ocurre antes de que un paciente empiece a sufrir la enfermedad o el trastorno especificado, que inhibe o reduce la severidad de la enfermedad o el trastorno.

10 Tal como se usa en la presente memoria, y si no se especifica lo contrario, los términos “gestionar”, “gestionando” y “gestión” abarcan la prevención de la recurrencia de la enfermedad o el trastorno especificado en un paciente que ya ha sufrido la enfermedad o el trastorno, y/o alargar el tiempo que un paciente que ha sufrido la enfermedad o el trastorno permanece en remisión. Los términos abarcan la modulación del umbral, el desarrollo y/o la duración de la enfermedad o el trastorno, o cambiar la manera en que un paciente responde a la enfermedad o al trastorno.

15 Tal como se usa en la presente memoria, y si no se especifica lo contrario, la expresión “cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere a aquella cantidad del compuesto que está siendo administrado, suficiente para prevenir el desarrollo de, o aliviar en cierta medida, uno o más síntomas de la afección o el trastorno que está siendo tratado, así como aliviar o erradicar la causa de la propia enfermedad.

20 Tal como se usa en la presente memoria, si no se especifica lo contrario, la expresión “afección o trastorno sensible a PDE-4” o “mediada por inhibición de PDE4” o “mediada por inhibición de PDE 4” se refiere a una afección o a un trastorno que responde favorablemente a una modulación de actividad de PDE4. Las respuestas favorables a la modulación de PDE4 incluyen alivio o abrogación de la enfermedad y/o sus síntomas relacionados, inhibición de la enfermedad (es decir, detención o reducción del desarrollo de la enfermedad), o sus síntomas clínicos, y regresión de la enfermedad y sus síntomas clínicos. Una afección o enfermedad sensible a PDE 4 puede ser completa o
25 parcialmente sensible a una modulación de PDE 4. Una afección o un trastorno sensible a PDE 4 puede estar asociada con una actividad de PDE 4 inapropiada, por ejemplo, menor o mayor de lo normal. Una actividad funcional de PDE 4 inapropiada puede surgir como resultado de la expresión de PDE 4 en células que normalmente no expresan PDE 4, menor expresión de PDE 4 (conduciendo, por ejemplo, a enfermedades y trastornos metabólicos y lipídicos) o mayor expresión de PDE 4. Una afección o una enfermedad sensible a PDE 4 incluye una afección o una enfermedad
30 mediada por PDE 4.

Tal como se usa en la presente memoria, si no se especifica lo contrario, los términos “modular” y “modulación” significan que la actividad o la expresión de la molécula (por ejemplo, una enzima) a modular es mejorada o reducida. En algunas realizaciones, la actividad o la expresión de la molécula a modular es mejorada en un 10%, 20%, 50%, 100% o 200% o más, en comparación con la actividad o expresión de la molécula sin la modulación. En otras
35 realizaciones, la actividad o la expresión de la molécula a modular es reducida en un 10%, 20%, 50%, 70%, 80% o 90% o más, en comparación con la actividad o la expresión de la molécula sin la modulación.

Tal como se usa en la presente memoria, si no se especifica lo contrario, la expresión “sal farmacéuticamente aceptable” incluye sales que son preparadas con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares encontrados en los compuestos descritos en la presente memoria. Cuando los compuestos
40 de la invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, pueden obtenerse sales de adición de base poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, bien sola o en un solvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de base farmacéuticamente aceptables incluyen sales de sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico y magnesio. Cuando los compuestos de la invención contienen funcionalidades relativamente básicas, pueden obtenerse sales de adición de ácido poniendo en contacto la forma
45 neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, bien sola o en un solvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, hidriódico, y fosforoso, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos, relativamente no tóxicos, tales como ácido acético, propiónico, isobutírico, oxálico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, y metanosulfónico. También están incluidas las sales de aminoácidos, tales como arginato, y las sales de ácidos orgánicos, tales como ácido glucurónico y galactunórico. Véase, por ejemplo, Berge et al. (1977) J. Pharm. Sci. 66:1-19. Ciertos compuestos específicos de la invención contienen tanto funcionalidades básicas como ácidas, que permiten a los compuestos ser convertidos tanto en sales de adición de base o ácido.

Las formas neutras de algunos compuestos pueden ser regeneradas poniendo en contacto la sal con una base o un ácido y aislando el compuesto original en la manera convencional. La forma original de un compuesto puede diferir de sus diversas formas sal en ciertas propiedades físicas, tales como solubilidad en solventes polares, pero las sales son típicamente equivalentes a la forma original del compuesto para los propósitos de la invención.

5 Ciertos compuestos de la invención pueden existir en formas no solvatadas, así como en formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas. Ciertos compuestos de la invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la invención, y están incluidas en la presente invención.

10 Ciertos compuestos de la invención poseen átomos de carbono asimétricos (centros estero u ópticos) o enlaces dobles; se pretende que los racematos, enantiómeros, diastereómeros, isómeros geométricos y sus mezclas, estén, todos ellos, incluidos en la presente invención.

15 Los compuestos de la invención pueden contener también proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden ser radiomarcados con isótopos radioactivos, tal como por ejemplo tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C). Los compuestos radiomarcados son útiles como agentes terapéuticos, por ejemplos, agentes terapéuticos anti cáncer, reactivos de investigación, por ejemplo, reactivos de ensayo, y agentes diagnósticos, por ejemplo, agentes de adquisición de imágenes *in vivo*. Se pretende que todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la invención, bien radioactivas o no, estén incluidas en el alcance de la presente invención.

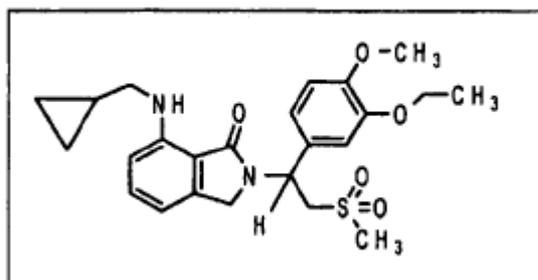
20 Tal como se usa en la presente memoria, y si no se especifica lo contrario, la expresión "mezcla estereoisomérica" incluye las mezclas racémicas así como las mezclas enantioméricamente enriquecidas (por ejemplo, R/S = 30/70, 35/65, 40/60, 45/55, 55/45, 60/40, 65/35 y 70/30).

25 Tal como se usa en la presente memoria, y si no se especifica lo contrario, la expresión "estereoméricamente puro" o "enantioméricamente puro" significa que un compuesto comprende un estereoisómero y está sustancialmente libre de su estereoisómero o enantiómero contrario. Por ejemplo, un compuesto es estereoméricamente o enantioméricamente puro cuando el compuesto contiene el 80%, 90% o 95% o más de un estereoisómero y el 20%, 10% o 5% o menos del estereoisómero contrario. En ciertos casos, un compuesto de la invención es considerado ópticamente activo o estereoméricamente/enantioméricamente puro (es decir, sustancialmente la forma R o sustancialmente la forma S) con respecto a un centro quiral, cuando el compuesto es aproximadamente 80% ee (exceso enantiomérico) o superior, preferentemente, igual o mayor del 90% ee, con respecto a un centro quiral particular, y más preferentemente, 95% ee con respecto a un centro quiral particular. De esta manera, la invención abarca todas las enantioméricamente/estereoméricamente puras, enantioméricamente/estereoméricamente enriquecidas y mezclas racémicas de compuestos de la presente invención.

35 La invención abarca nuevos compuestos y composiciones que pueden ser usados para tratar, prevenir o gestionar enfermedades y trastornos en pacientes (por ejemplo, en seres humanos). Los ejemplos de dichas enfermedades o trastornos incluyen, pero no se limitan a; cáncer, enfermedades víricas, inflamatorias, alérgicas y autoinmunes, infecciones bacterianas, trastornos SNC, MDS y síndromes relacionados, CRPS y síndromes relacionados, MD y síndromes relacionados, MPD y síndromes relacionados y trastornos y enfermedades relacionados con el amianto. Los compuestos de la invención pueden ser usados para tratar, prevenir o gestionar enfermedades causadas o agravadas por niveles excesivos, insuficientes o no regulados de PDE4 y/o TNF- α .

40 Los compuestos específicos útiles en el contexto de la presente invención se exponen a continuación, y sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables.

Tabla 1.



50 Los compuestos de la invención existen, generalmente, en forma sólida y pueden ser recristalizados según los

procedimientos bien conocidos, proporcionando cristales de alta pureza, preferentemente, con una pureza superior al 95%, más preferentemente, con una pureza superior al 98%. Un intervalo estrecho de punto de fusión es, frecuentemente, una indicación de la pureza. De esta manera, los compuestos preferentes de la invención tienen un punto de fusión en un intervalo de 3°C a 4°C, más preferentemente, en un intervalo de 2°C.

5 Varios compuestos de la invención contienen uno o más centros quirales, y pueden existir como mezclas racémicas de enantiómeros o mezclas de diastereómeros. La presente invención abarca el uso de formas estereoméricamente puras de dichos compuestos, así como el uso de mezclas de estas formas. Por ejemplo, mezclas que comprenden cantidades iguales o no iguales de los enantiómeros de un compuesto particular de la invención pueden ser usadas en procedimientos y composiciones de la invención. Estos isómeros pueden ser resueltos o sintetizados asimétricamente usando técnicas estándar, tales como columnas quirales o agentes de resolución quirales. Véase, por ejemplo, Jacques, J., et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H., et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); y Wilen, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972).

15 Los compuestos de la invención pueden contener uno o más centros quirales y/o enlaces dobles, y, por lo tanto, existen como estereoisómeros e isómeros geométricos. Las porciones y estructuras químicas representadas en la presente memoria que no indican estereoquímica abarcan todos sus enantiómeros y estereoisómeros, por ejemplo, mezclas estereoisoméricas de ambas formas estereoisoméricamente puras.

20 En una realización, la invención abarca un isómero R estereoisoméricamente puro de un compuesto descrito en la presente memoria, sustancialmente libre de su isómero S, o un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, hidrato) o profármaco del mismo.

En otra realización, la invención abarca también un isómero S estereoisoméricamente puro de un compuesto descrito en la presente memoria, sustancialmente libre de su isómero R, o un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, hidrato) o profármaco del mismo.

25 Las mezclas enantioméricas y estereoisoméricas de los compuestos de la invención pueden ser resultas en sus enantiómeros o estereoisómeros componentes mediante procedimientos bien conocidos, tales como cromatografía de gases en fase quiral, cromatografía líquida de alto rendimiento, en fase quiral, cristalizando el compuesto como un complejo de sal quiral, o cristalizando el compuesto en un solvente quiral. Los enantiómeros y estereoisómeros pueden ser obtenidos también a partir de reactivos, catalizadores e intermediarios estereomérica o enantioméricamente puros, mediante procedimientos sintéticos asimétricos bien conocidos.

30 También se describen en la presente memoria profármacos de compuestos de la presente invención. Tal como se usa en la presente memoria, y si no se especifica lo contrario, el término "profármaco" significa un derivado de un compuesto que puede hidrolizar, oxidar o sino reaccionar bajo condiciones biológicas (*in vitro* o *in vivo*) para proporcionar el compuesto. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados de compuestos de la invención que comprenden fracciones biohidrolizables como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables, y análogos de fosfato biohidrolizables. Otros ejemplos de profármacos incluyen derivados de compuestos de la invención que comprenden fracciones -NO, -NO₂, -ONO o -ONO₂. Los profármacos pueden ser preparados, típicamente, usando procedimientos bien 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, New York 1985).

35 Tal como se usan en la presente memoria, y si no se especifica lo contrario, las expresiones "amida biohidrolizable", "éster biohidrolizable", "carbamato biohidrolizable", "carbonato biohidrolizable", "ureido biohidrolizable", "fosfato biohidrolizable" significan una amida, éster, carbamato, carbonato, ureido o fosfato, respectivamente, o un compuesto que: 1) no interfiere con la actividad biológica del compuesto pero puede conferir a ese compuesto propiedades ventajosas *in vivo*, tales como captación, duración de la acción, o aparición de la acción; o 2) es biológicamente inactivo pero es convertido *in vivo* al compuesto biológicamente activo. Los ejemplos de ésteres biohidrolizables incluyen, pero no se limitan a, alquil ésteres inferiores, aciloxialquil ésteres inferiores (tales como ésteres de acetoximetilo, acetoxietilo, aminocarboniloximetilo, pivaloiloximetilo y pivaliloxietilo), lactonil ésteres (tales como ésteres ftalidilo y tioftalidilo), alcoxiaciloxialquil ésteres inferiores (tales como ésteres metoxicarboniloximetilo, etoxicarboniloxietilo e isopropoxicarboniloxietilo), alcoxialquil ésteres, colina ésteres y acilamino alquil ésteres (tales como ésteres acetamidometilo). Los ejemplos de amidas biohidrolizables incluyen, pero no se limitan a, alquil amidas inferiores, aminoácido amidas, alcoxiacil amidas y alquilaminoalquilcarbonil amidas. Los ejemplos de carbamatos biohidrolizables incluyen, pero no se limitan a, alquilaminas inferiores, etilenodiaminas sustituidas, aminoácidos, hidroxialquilaminas, aminas heterocíclicas y heteroaromáticas, y poliéter aminas.

55 Los compuestos de la invención se definen en la presente memoria por sus estructuras químicas y/o nombres químicos. Cuando se hace referencia a un compuesto tanto por una estructura química como por un nombre químico, y

la estructura química y el nombre químico están en conflicto, se acuerda que la estructura química tenga más peso.

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva o profilácticamente efectiva de uno o más compuestos de la invención y un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable. Un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable puede comprender un excipiente, un diluyente o una mezcla de los mismos. La expresión "cantidad terapéuticamente aceptable" significa la cantidad de un compuesto de la invención que provocará la respuesta biológica o médica en un paciente que está siendo tratado por el veterinario o médico. La expresión "profilácticamente efectiva" significa la cantidad de un compuesto de la invención que prevendrá o inhibirá o mitigará la aflicción de un paciente con una afección médica que un veterinario o médico está tratando de prevenir, inhibir o mitigar.

5

10

En otra realización, la invención abarca el compuesto de la invención para su uso en la inhibición de PDE4. Una realización particular abarca el compuesto de la presente invención para su uso en la inhibición de PDE4 en un paciente. En una realización, el paciente es un ser humano.

15

En otra realización, la invención abarca el compuesto de la invención para su uso en la modulación de la producción o en la reducción de los niveles de TNF- α en un paciente (por ejemplo, un ser humano). En una realización, el paciente es un ser humano.

En otra realización más, la invención abarca el compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de angiogénesis no deseada en un paciente (por ejemplo, un ser humano). Las enfermedades asociadas con angiogénesis son bien conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, Harrison's Principle of Internal Medicine, 13^a Ed. (1994), página 947.

20

Una realización separada de la invención abarca el compuesto de la invención, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, hidrato) o estereoisómero del mismo, para su uso en el tratamiento, la prevención o la gestión de síndrome mielodisplásico (MDS). MDS se refiere a un grupo diverso de trastornos de células madre hematopoyéticas. MDS está caracterizado por una médula ósea con morfología y maduración degradadas (dismielopoyesis), citopenias sanguíneas periféricas y un riesgo variable de progresión a leucemia aguda, resultado de una producción inefectiva de células madre, The Merck Manual 953 (17^a ed. 1999) y List et al., 1990, J. Clin. Oncol. 8:1424.

25

Otra realización separada de la invención abarca el compuesto de la invención, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, hidrato) o estereoisómero del mismo, para su uso en el tratamiento, la prevención o la gestión de Degeneración Macular (MD). MD se refiere a una enfermedad del ojo que destruye la visión central dañando la mácula.

30

Una realización separada de la invención abarca el compuesto de la invención, o un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, un hidrato) o estereoisómero del mismo para su uso en el tratamiento, la prevención y la gestión de enfermedad mieloproliferativa (MPD). MPD se refiere a un grupo de trastornos caracterizados por anomalías clonales de la célula madre hematopoyética. Véase, por ejemplo, Current Medical Diagnosis & Treatment, pp. 499 (37^a ed., Tierney et al. ed, Appleton & Lange, 1998).

35

La invención abarca también el compuesto de la invención para su uso en el tratamiento, la prevención y la gestión de síndrome de dolor regional complejo (CRPS), en el que el compuesto de la invención, o un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, un hidrato) o estereoisómero del mismo, debe ser administrado antes, durante o después de una cirugía o terapia física dirigida a reducir o a evitar un síntoma del síndrome de dolor regional complejo en el paciente.

40

En otra realización, la presente invención abarca el compuesto de la invención, o un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, un hidrato) o estereoisómero del mismo, para su uso en el tratamiento, la prevención y la gestión de un trastorno del sistema nervioso central (SNC).

En otra realización, la presente invención abarca el compuesto de la invención, o un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, un hidrato) o estereoisómero del mismo, para su uso en el tratamiento, la prevención y la gestión de un trastorno o una enfermedad relacionada con el amianto. Un trastorno o una enfermedad relacionada con el amianto se refiere a un trastorno o una enfermedad causada por una exposición al amianto. Los ejemplos de trastornos y enfermedades relacionados con el amianto incluyen, pero no se limitan a, mesotelioma maligno, amiantosis, efusión pleural maligna, efusión pleural benigna, placa pleural, calcificación pleural, engrosamiento pleural difuso, atelectasias redondas y carcinoma broncogénico.

45

50

En otra realización más, la invención abarca el compuesto de la invención para su uso en el tratamiento, la prevención y la gestión de cáncer. Los compuestos de la invención pueden ser usados para tratar, prevenir o gestionar cualquier cáncer, por ejemplo, tumores sólidos y tumores transmitidos en la sangre. Los ejemplos específicos de cánceres incluyen, pero no se limitan a: cánceres de la piel, tales como melanoma; nodo linfático; mama, cervix; útero, tracto

gastrointestinal, pulmón, ovario, próstata, colon, recto, boca, cerebro, cabeza y cuello, garganta, testículos, riñón, páncreas, hueso, bazo, hígado, vejiga, laringe, vías nasales, y cánceres relacionados con el SIDA. Los compuestos son particularmente útiles para tratar, prevenir o gestionar cánceres transmitidos en la sangre y de la médula ósea, tales como mieloma múltiple y leucemias agudas y crónicas, por ejemplo, leucemia linfoblástica, mielógena, linfocítica y mielocítica. Los compuestos de la invención pueden ser usados para tratar, prevenir o gestionar tumores principales o metastáticos.

5 En otra realización, la invención abarca el compuesto de la invención para su uso en el tratamiento, la prevención y la gestión de cáncer en un paciente, en el que el compuesto de la invención y un segundo agente terapéutico deben ser administrados. Los ejemplos de agentes terapéuticos adicionales se describen en la presente memoria.

10 En otra realización, la invención abarca el compuesto de la invención para su uso en el tratamiento, la prevención y la gestión de trastornos inflamatorios. Los ejemplos de enfermedades inflamatorias incluyen las relacionadas con la regulación hacia arriba de TNF- α , tales como, pero sin limitarse a, afecciones artríticas (por ejemplo, artritis reumatoide y osteoartritis), espondilitis reumatoide, psoriasis, lesión por perfusión post isquémica, enfermedad intestinal inflamatoria y enfermedad pulmonar inflamatoria crónica.

15 En otra realización, la invención abarca el compuesto de la invención para su uso en el tratamiento, la prevención y la gestión de trastornos inflamatorios en un paciente, en el que el compuesto de la invención y un segundo agente anti-inflamatorio deben ser administrados.

20 En otra realización adicional, la invención abarca el compuesto de la invención para su uso en el tratamiento, la prevención y la gestión de enfermedad cardíaca. Los ejemplos de enfermedades cardíacas incluyen, pero no se limitan a, fallo congestivo del corazón, cardiomiopatía, edema pulmonar, shock séptico mediado por endotoxina, miocarditis viral aguda, rechazo de aloinjerto cardíaco e infarto de miocardio.

En otra realización, la invención abarca el compuesto de la invención para su uso en el tratamiento, la prevención y la gestión de osteoporosis.

25 En otra realización, la invención abarca el compuesto de la invención para su uso en el tratamiento, la prevención y la gestión de enfermedades víricas, genéticas, alérgicas y autoinmunes. Los ejemplos de dichas enfermedades incluyen, pero no se limitan a, VIH, hepatitis, síndrome de distrés respiratorio del adulto, enfermedades de resorción ósea, enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas, dermatitis, fibrosis quística, shock séptico, sepsis, shock endotóxico, shock hemodinámico, síndrome séptico, lesión por reperfusión post isquémica, meningitis, psoriasis, enfermedad fibrótica, caquexia, enfermedad de huésped contra injerto, rechazo de injerto, enfermedad autoinmune, espondilitis reumatoide, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad intestinal inflamatoria, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, ENL en lepra, daño por radiación, cáncer, asma y lesión alveolar hiperóxica.

30 En otra realización más, la invención abarca el compuesto de la invención para su uso en el tratamiento, la prevención y la gestión de malaria, infección micobacteriana o una infección oportunista resultante del VIH.

35 En una realización adicional, la invención abarca el compuesto de la invención para su uso en la modulación de la producción, preferentemente la inhibición, o reducción de los niveles de PDE4 en un tejido o célula del paciente, en el que el compuesto de la invención se debe poner en contacto con dicho tejido o célula de mamífero.

En una realización adicional, la invención abarca el compuesto de la invención para su uso en la modulación de la producción o en la reducción de los niveles de TNF- α en un tejido o célula de mamífero, en el que el compuesto de la invención deber ponerse en contacto con dicho tejido o célula de mamífero.

40 En estas realizaciones, la expresión "cantidad efectiva" significa la cantidad del compuesto que inducirá la respuesta biológica buscada por el investigador, veterinario, médico o clínico. Debe entenderse que la célula puede estar en un cultivo celular o un cultivo tisular (*in vitro*) o en un organismo (*in vivo*), incluyendo un ser humano.

En todas las realizaciones, el término "paciente" incluye un mamífero, preferentemente un ser humano.

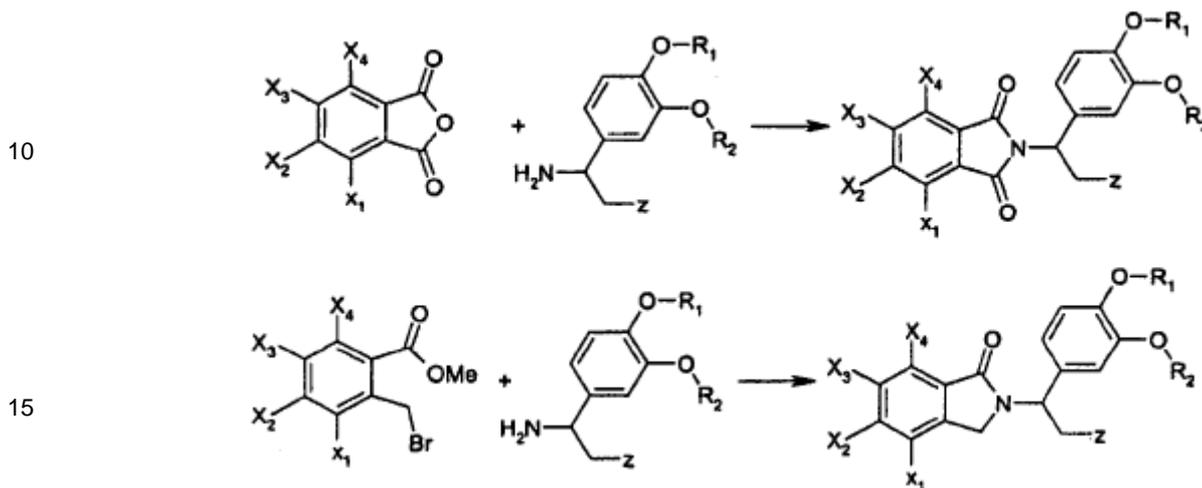
45 La presente invención puede entenderse mediante referencia a los ejemplos y a la descripción detallada, que pretenden ejemplificar realizaciones no limitativas de la invención.

Preparación de los compuestos

Los compuestos de la presente invención pueden ser preparados usando procedimiento conocidos en la técnica para la preparación de imidas y 2,3-dihidro-1H-isoindolinonas. También pueden ser preparados mediante nuevos procedimientos descritos más adelante.

50 En una realización particular, una N-alcoxicarbonilimida y una amina, se dejan reaccionar, de esta manera, en presencia de una base, tal como carbonato de sodio o bicarbonato de sodio, sustancialmente tal como describen

Shealy et al., Chem. & Ind., (1965) 1030-1031 y Shealy et al., J. Pharm. Sci., 57: 757-764 (1968) para proporcionar una imida N sustituida. Como alternativa, un anhídrido ácido cíclico puede hacerse reaccionar con una amina apropiada para formar una imida. La formación de una imida cíclica puede conseguirse también mediante refluxión de una solución de una monoamida de ácido dicarboxílico sustituida apropiadamente en tetrahidrofurano anhídrido con N,N'-carbonildiimidazol. También, un éster 2-bromometil-benzoico puede hacerse reaccionar con una amina apropiada para formar una 2,3-dihidro-1H-isoindolinona, tal como se muestra a continuación.



Otros procedimientos que pueden ser usados para preparar los compuestos de la invención se describen en las patentes US Nos. 5.605.914 y 6.667.316, y la publicación internacional No. WO 01/34606 A1, incorporándose, todas ellas, a la presente invención, en su totalidad, por referencia.

Composiciones farmacéuticas

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un excipiente, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, y uno o más compuestos de la invención.

En una realización, un compuesto de la presente invención es combinado con un excipiente farmacéuticamente aceptable, tal como, pero sin limitarse a, salina estéril, soluciones de metilcelulosa, soluciones de detergente u otros medios, agua, gelatina y aceites. Los compuestos o las composiciones pueden ser administrados solos o en combinación con cualquier portador y/o diluyente conveniente, y dicha administración puede ser proporcionada en dosis únicas o múltiples. Preferentemente, las composiciones son estériles, particularmente cuando son usadas para suministro parenteral. Sin embargo, las formas de dosificación unitarias no necesitan ser estériles. Los portadores útiles incluyen sólidos solubles en agua y no solubles en agua, ácidos grasos, micelas, micelas inversas, liposomas y medios líquidos o semi-sólidos, incluyendo soluciones acuosas y solventes orgánicos no tóxicos. Todas las formulaciones anteriores pueden ser tratadas con ultrasonidos, agitadas, mezcladas, mezcladas con alto cizallamiento, calentadas, pulverizadas, molidas, aerosolizadas, pulverizadas y/o liofilizadas, para formar composiciones farmacéuticamente aceptables.

Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de la invención, los portadores farmacéuticamente aceptables puede ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, obleas, supositorios y gránulos dispersables. Un portador sólido puede ser una o más sustancias que pueden actuar también como diluyentes, agentes aromatizantes, aglutinantes, conservantes, agentes desintegrantes de comprimidos o un material encapsulante.

En polvos, el portador es un sólido dividido finamente, que es una mezcla con el componente activo dividido finalmente. En los comprimidos, el componente activo es mezclado con el portador que tiene las propiedades aglutinantes necesarias en proporciones adecuadas y es compactado en la forma y el tamaño deseados.

Preferentemente, los polvos y los comprimidos contienen del 5% o el 10% al 70% del compuesto activo. Los portadores adecuados son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, una cera de fusión baja, mantequilla de coco y similares. El término "preparación" pretende incluir la formulación del compuesto activo con material encapsulante como un portador que proporciona una cápsula en la que el componente activo, con o sin otros portadores, está rodeado por un portador, que está, de esta manera, en asociación con el mismo. De manera similar, se incluyen las

oblas y las pastillas para chupar. Los comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, oblas y pastillas para chupar pueden ser usados como formas de dosificación sólidas adecuadas para administración oral.

5 Para preparar supositorios, una cera de baja fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o mantequilla de coco, es primero fundida y el componente activo es dispersado homogéneamente en la misma, tal como mediante agitación. A continuación, la mezcla homogénea fundida es vertida en moldes dimensionados convenientes, se deja enfriar y, de esta manera, solidificarse.

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo, agua o soluciones agua/propilenglicol. Para inyección parenteral, las preparaciones líquidas pueden ser formuladas en solución en una solución acuosa de polietilenglicol.

10 Las soluciones acuosas adecuadas para uso oral pueden ser preparadas disolviendo el componente activo en agua y añadiendo colorantes, aromatizantes, estabilizantes y agentes espesantes adecuados, según se desee. Las suspensiones acuosas adecuadas para uso oral pueden ser preparadas dispersando el componente activo, finamente dividido, en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y otros agentes de suspensión bien conocidos.

15 También están incluidas las preparaciones en forma sólida que están destinadas a ser convertidas, justo antes de su uso, en preparaciones en forma líquida para administración oral. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del componente activo, colorantes, aromas, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes y similares.

20 Preferentemente, la preparación farmacéutica está en forma de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación es subdivida en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación empaquetada, conteniendo el paquete cantidades discretas de la preparación, tal como comprimidos, cápsulas y polvos empaquetados en viales o ampollas. También, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, comprimido, oblea o pastilla para chupar, o puede ser el número apropiado de cualquiera de estos en forma empaquetada.

25 La cantidad de componente activo en una preparación de dosis unitaria puede ser variada o ajustada de 0,1 mg a 1.000 mg, preferentemente de 1,0 mg a 100 mg según la aplicación particular y la potencia del componente activo. La composición puede contener también, si se desea, otros agentes terapéuticos compatibles.

30 Las composiciones farmacéuticas y los usos de la invención pueden comprender además otros compuestos terapéuticamente activos, tal como se indica en la presente memoria, útiles en el tratamiento de trastornos metabólicos, enfermedades cardiovasculares, afecciones inflamatorias o enfermedades neoplásicas y patologías asociadas con los mismos (por ejemplo, neuropatía diabética) u otro adyuvante. En muchos casos, las composiciones que incluyen un compuesto de la invención y un agente alternativo tienen efectos aditivos o sinérgicos cuando son administrados.

Usos para el tratamiento, la prevención y la gestión

35 Según la invención, un compuesto o una composición de la invención es administrado a un paciente (por ejemplo, un ser humano), con, o en riesgo de padecer, una enfermedad o un trastorno. Los ejemplos de dichas enfermedades o trastornos incluyen cáncer, tal como, pero sin limitarse a, cáncer de tejido cutáneo, órganos, sangre y vasos, incluyendo, pero sin limitarse a, cánceres de la vejiga, hueso o sangre, cerebro, mama, cervix, pecho, colon, endometrio, esófago, ojo, cabeza, riñón, hígado, nodos linfáticos, pulmón, boca, cuello, ovarios, páncreas, próstata, recto, estómago, testículos, garganta y útero. Los cánceres específicos incluyen, pero no se limitan a, malignidad avanzada, amiloidosis, neuroblastoma, meningioma, hemangiopericitoma, metástasis cerebrales múltiples, gioblastoma multiforme, gioblastoma, glioma del tronco encefálico, tumor cerebral maligno con mala prognosis, glioma maligno, glioma maligno recurrente, astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma anaplásico, tumor neuroendocrino, adenocarcinoma rectal, cáncer colorrectal Dukes C & D, carcinoma colorrectal irreseccable, carcinoma hepatocelular metastático, sarcoma de Kaposi, leucemia mieloide aguda según cariotipo, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma cutáneo de células T, linfoma cutáneo de células B, linfoma difuso de células B grandes, linfoma folicular de bajo grado, melanoma metastático (melanoma localizado, incluyendo, pero sin limitarse a, melanoma ocular), mesotelioma maligno, síndrome de mesotelioma maligno y efusión pleural, carcinoma peritoneal, carcinoma seroso papilar, sarcoma ginecológico, sarcoma de tejidos blandos, esclerodermia, vasculitis cutánea, histiocitosis de células de Langerhans, leiomiomasarcoma, fibrodisplasia osificante progresiva, cáncer de próstata refractario a terapia hormonal, sarcoma de tejidos blandos de alto riesgo resecado, carcinoma hepatocelular irreseccable, macroglobulina de Waldenstrom, mieloma quiescente, mieloma indolente, cáncer de trompa de Falopio, cáncer de próstata andrógeno independiente, cáncer de próstata no metastático de etapa IV andrógeno dependiente, cáncer de próstata insensible a hormonas, cáncer de próstata insensible a quimioterapia, carcinoma papilar tiroideo, carcinoma folicular tiroideo, 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; en particular refractario a talidomida.

La presente invención abarca también el tratamiento, la prevención o la gestión de enfermedad cardíaca, tal como fallo congestivo del corazón, cardiomiopatía, edema pulmonar, shock séptico mediado por endotoxina, miocarditis viral aguda, rechazo de aloinjerto cardíaco e infarto de miocardio.

5 Los compuestos de la invención pueden ser usados también para tratar, prevenir o gestionar enfermedades víricas, genéticas, inflamatorias, alérgicas y autoinmunes. Los ejemplos de dichas enfermedades incluyen, pero no se limitan a, VIH, hepatitis, síndrome de distrés respiratorio del adulto, enfermedades de resorción ósea, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas, dermatitis, fibrosis quística, shock séptico, sepsis, shock endotóxico, shock hemodinámico, síndrome séptico, lesión por reperfusión post isquémica, meningitis, psoriasis, enfermedad fibrótica, caquexia, rechazo de injerto, enfermedad autoinmune, espondilitis reumatoide, 10 afecciones artríticas, tales como artritis reumatoide y osteoartritis, osteoporosis, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad intestinal inflamatoria, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, ENL en lepra, daño por radiación, asma y lesión alveolar hiperóxica.

15 La presente invención abarca también el tratamiento, la prevención o la gestión de infecciones bacterianas incluyendo, pero sin limitarse a, malaria, infección micobacteriana e infecciones oportunistas resultantes del VIH.

Otra realización de la invención abarca usos para el tratamiento, la gestión o la prevención de enfermedades y trastornos asociados con, o caracterizados por, angiogénesis no deseada.

20 Los ejemplos de enfermedades y trastornos asociados con, o caracterizados por, angiogénesis no deseada incluyen, pero no se limitan a, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades víricas, enfermedades genéticas, enfermedades alérgicas, enfermedades bacterianas, enfermedades neovasculares oculares, enfermedades de neovascularización de la coroides, enfermedades de neovascularización de la retina y rubeosis (neovascularización del ángulo), que están mediadas por angiogénesis no deseada o incontrolada.

25 Otros ejemplos incluyen, pero no se limitan a, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, rechazo de injerto corneal, glaucoma neovascular, fibroplasia retrolental, vitreorretinopatía proliferativa, tracoma, miopía, surcos ópticos, queratoconjuntivitis epidémica, queratitis atópica, queratitis límbica superior, queratitis seca de pterigión, sjogrens, acné rosácea, flictenulosis, sífilis, degeneración lipídica, úlcera bacteriana, úlcera micótica, infección por herpes simplex, infección por herpes zoster, infección protozoaria, sarcoma de Kaposi, úlcera de Mooren, degeneración marginal de Terrien, queratolisis marginal, artritis reumatoide, lupus sistémico, poliarteritis, trauma, sarcoidosis Wegeners, escleritis, enfermedad de Steven-Johnson, queratotomía radial penfigoide, anemia de células falciformes, sarcoide, 30 seudoxantoma elástico, enfermedad de Paget, oclusión de la vena, oclusión de la arteria, enfermedad obstructiva de la carótida, uveítis crónica, vitritis crónica, enfermedad de Lyme, enfermedad de Eales, enfermedad de Bechet, retinitis, coroiditis, presunta histoplasmosis ocular, enfermedad de Best, enfermedad de Stargart, pars planitis, desprendimiento de retina crónico, síndromes de hiperviscosidad, toxoplasmosis, rubeosis, sarcodiosis, esclerosis, soriatis, psoriasis, colangitis esclerosante primaria, proctitis, cirrosis biliar primaria, fibrosis pulmonar idiopática, hepatitis alcohólica, endotoxemia, síndrome de shock tóxico, osteoartritis, replicación de retrovirus, debilitamiento, meningitis, fibrosis inducida por sílice, fibrosis inducida por amianto, hipercalcemia asociada a malignidad, apoplejía, shock circulatorio, periodontitis, gingivitis, anemia macrocítica, anemia refractaria, síndrome 5q y trastorno veterinario causado por virus de inmunodeficiencia felina, virus de anemia infecciosa equina, virus de artritis caprina, virus visna, virus maedi o lentivirus.

40 En ciertas realizaciones de la invención, las enfermedades específicas no incluyen fallo cardíaco congestivo, cardiomiopatía, edema pulmonar, shock séptico mediado por endotoxina, miocarditis viral aguda, rechazo de aloinjerto cardíaco, infarto de miocardio, VIH, hepatitis, síndrome de distrés respiratorio del adulto, enfermedad de resorción ósea, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, dermatitis, fibrosis quística, shock séptico, sepsis, shock endotóxico, shock hemodinámico, síndrome séptico, lesión por reperfusión post isquémica, meningitis, psoriasis, enfermedad fibrótica, caquexia, rechazo de injerto, espondilitis reumatoide, osteoporosis, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad intestinal inflamatoria, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, eritema nodoso leproso en lepra, daño por radiación, asma, lesión alveolar hiperóxica, malaria e infección micobacteriana.

50 La presente invención abarca también el tratamiento, la prevención o la gestión de MDS y síndromes relacionados, tales como, pero sin limitarse a, anemia refractaria (RA), RA con sideroblastos en anillo (RARS), RA con exceso de blastos (RAEB), RAEB en transformación (RAEB-T), leucemia mielomonocítica crónica (CMML) y síntomas tales como anemia, trombocitopenia, neutropenia, citopenias, bicitopenia (dos líneas celulares deficientes) y pancitopenia (tres líneas celulares deficientes).

55 La presente invención abarca también el tratamiento, la prevención o la gestión de CRPS y síndromes relacionados. Tal como se usa en la presente memoria, el término "CRPS" se refiere a un trastorno de dolor crónico caracterizado por

uno o más de entre los siguientes: dolor, espontáneo o evocado, que incluye alodinia (respuesta dolorosa a un estímulo que normalmente no es doloroso) e hiperalgesia (respuesta exagerada a un estímulo que normalmente es solo ligeramente doloroso), dolor que es desproporcionado al evento incitante (por ejemplo, años de dolor severo después de un esguince de tobillo), dolor regional que no está limitado a una única distribución nerviosa periférica, y desregulación autonómica (por ejemplo, edema, alteración en el flujo sanguíneo e hiperhidrosis) asociados con cambios cutáneos tróficos (anormalidades en el crecimiento de pelo y uñas y ulceración cutánea). Si no se indica lo contrario, las expresiones “síndrome de dolor regional complejo” “CRPS” y “CROS y síndromes relacionados” incluyen: tipo I, que abarca la afección conocida como distrofia simpática refleja (RSD), que ocurre después de un evento nocivo inicial diferente a una lesión nerviosa; tipo II, que abarca la afección conocida como causalgia, que ocurre después de una lesión nerviosa; etapa aguda (normalmente fase hipertérmica de 2-3 meses); fase distrófica (que muestra inestabilidad vasomotora durante varios meses); fase atrófica (normalmente extremidad fría con cambios atróficos); distrofia neurovascular refleja; distrofia refleja; síndrome de dolor simpático mantenido; atrofia Sudeck de hueso; algoneurodistrofia; síndrome de hombro-mano; distrofia post-traumática; neuralgia trigeminal; neuralgia post herpética; dolor relacionado con cáncer; dolor de extremidad fantasma; fibromialgia; síndrome de fatiga crónica; radiculopatía; y otras afecciones neuropáticas dolorosas, por ejemplo, neuropatía diabética, neuropatía luética, o afección neuropática dolorosa inducida iatrogénicamente por fármacos tales como vincristina, velcade y talidomida.

Los compuestos de la invención pueden ser usados para tratar, prevenir o gestionar todos los tipos de CRPS y síndromes relacionados, incluyendo, pero sin limitarse a, los referidos como CRPS de tipo I, CRPs de tipo II, distrofia simpática refleja (RSD), distrofia neurovascular refleja, distrofia refleja, síndrome de dolor simpático mantenido, causalgia, atrofia Sudeck de hueso, algoneurodistrofia, síndrome de hombro-mano, distrofia post-traumática, neuralgia trigeminal, neuralgia post herpética, dolor relacionado con cáncer, dolor de extremidad fantasma, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, dolor postoperatorio, dolor por lesión de médula ósea, dolor post-apoplejía central, radiculopatía, y otras afecciones neuropáticas dolorosas, por ejemplo, neuropatía diabética.

La presente invención abarca también el tratamiento, la prevención o la gestión de MD y síndromes relacionados, tales como, pero sin limitarse a, MD atrófica (seca), MD exudativa (húmeda), maculopatía relacionada con la edad (ARM), neovascularización coroidea (CNVM), desprendimiento de epitelio pigmentario de la retina (PED), y atrofia de epitelio pigmentario de la retina (RPE).

Tal como se usa en la presente memoria, y si no se especifica lo contrario, la expresión degeneración macular (MD) abarca todas las formas de enfermedades maculares degenerativas, independientemente de la edad de un paciente, aunque algunas enfermedades maculares degenerativas son más comunes en ciertos grupos de edad. Estas incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Best o viteliforme (más común en paciente menores de 7 años de edad); enfermedad de Stargardt, distrofia macular juvenil o fundus flavimaculatus (más común en pacientes entre aproximadamente 5 y aproximadamente 20 años de edad); enfermedad de Behr, enfermedad de Sorsby, enfermedad de Doyne o distrofia de panal (más común en pacientes entre aproximadamente 30 y aproximadamente 50 años de edad); y degeneración macular relacionada con la edad (más común en pacientes de aproximadamente 60 años de edad o mayores).

Los síntomas asociados con MD y los síndromes relacionados incluyen, pero no se limitan a, puntos blancuzcos-amarillentos redondeados drusos en el fundus, tejido cicatrizal disciforme submacular, neurovascularización coroidea, desprendimiento de epitelio pigmentario de la retina, atrofia de epitelio pigmentario de la retina, vasos sanguíneos anormales resultantes de la coroides (capa tisular rica en vasos sanguíneos, justo debajo de la retina), una zona de visión borrosa o distorsionada, un punto ciego central, anormalidades pigmentarias, una capa continua de material granular fino depositado en el parte interior de la membrana de Bruch, y un engrosamiento y una permeabilidad reducida de la membrana de Bruch.

Las causas de MD incluyen, pero no se limitan a, genética, trauma físico, enfermedades tales como diabetes, e infección, tal como infección bacteriana (por ejemplo, lepra y ENL en particular). Los compuestos de la invención pueden tratar, prevenir o gestionar efectivamente todos los tipos de MD y síntomas o síndromes relacionados, independientemente de sus causas.

La presente invención abarca también el tratamiento, la prevención o la gestión de todos los tipos de MPD y síntomas o síndromes relacionados. Los ejemplos de MPD incluyen, pero no se limitan a, policitemia rubra vera (PRV), trombocitopenia primaria (PT), leucemia mielógena crónica (CML) y metaplasia mielóide agnogénica (AMM).

Tal como se usa en la presente memoria, y si no se especifica lo contrario, la expresión “enfermedad mieloproliferativa” o “MPD”, significa un trastorno de células madre hematopoyéticas caracterizado por uno o más de entre los siguientes: expansión clonal de una célula progenitora hematopoyética multipotente con la sobreproducción de uno o más de los elementos formados de la sangre (por ejemplo, conteo elevado de glóbulos rojos, conteo elevado de glóbulos blancos y/o conteo elevado de plaquetas), presencia de cromosoma Philadelphia o gen bcr-abl, poiquilicitosis en lágrima observable en frotis sanguíneo periférico, patrón sanguíneo leucoeritroblástico, plaquetas gigantes anormales, médula ósea hiper celular con fibrosis reticular o de colágeno, series mieloides marcadas desplazadas a la izquierda con un

bajo porcentaje de promielocitos y blastos; esplenomegalia, trombosis, riesgo de progresión a leucemia aguda o médula ósea con morfología deteriorada. La expresión “enfermedad mieloproliferativa” o “MPD”, si no se indica lo contrario”, incluye: policitemia rubra vera (PRV), trombocitemia primaria (PT), leucemia mielógena crónica (CML) y metaplasia mielóide agnogénica (AMM).

5 Los síntomas asociados con MPE incluyen, pero no se limitan a, dolor de cabeza, mareo, zumbidos, visión borrosa, fatiga, sudoración nocturna, fiebre baja, prurito generalizado, epistaxis, visión borrosa, esplenomegalia, distensión abdominal, trombosis, hemorragia incrementada, anemia, infarto esplénico, dolor óseo severo, hematopoyesis en el hígado, ascitis, varices esofágicas, fallo hepático, distrés respiratorio y priapismo. Los descubrimientos de laboratorio asociados con MPD incluyen, pero no se limitan a, expansión clonal de una célula progenitora hematopoyética
10 multipotente con la sobreproducción de uno o más de los elementos formados de la sangre (por ejemplo, conteo elevado de glóbulos rojos, conteo elevado de glóbulos blancos y/o conteo elevado de plaquetas), presencia de cromosoma Philadelphia o gen bcr-abl, poiquilocitosis en lágrima observable en frotis sanguíneo periférico, patrón sanguíneo leucoeritroblástico, plaquetas gigantes anormales, médula ósea hiper celular con fibrosis reticular o de colágeno, series mieloides marcadas desplazadas a la izquierda con un bajo porcentaje de promielocitos y blastos.

15 La presente invención abarca también el tratamiento, la prevención o la gestión de todos los tipos de trastornos en SNC. Los ejemplos de trastornos en SNC incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, depresión, memoria de largo plazo defectuosa, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), trauma en SNC, trastornos hipoquinéticos, bradiquinesia, lentitud de movimiento, escasez de movimiento, deterioro de dexteridad, hipofonía, conversación monotónica, rigidez muscular, cara enmascarada, parpadeo reducido, postura detenida, oscilación de brazos reducida durante la marcha, micrografía, temblor parkinsoniano, marcha parkinsoniana, inestabilidad postural, marcha festinante, detención de movimiento, perturbaciones de la cognición, estado de ánimo, sensación, sueño o función autonómica, demencia y trastornos del sueño.

20 En una realización específica, el trastorno del sistema nervioso central es enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, demencia, depresión, memoria a largo plazo defectuosa, esclerosis lateral amiotrófica (ALS) o trauma en SNC.

25 En una realización, la presente invención abarca el tratamiento, la prevención o la gestión de trastornos relacionados con el movimiento, incluyendo, pero no limitándose a, ejecución lenta o bradiquinesia, escasez de movimiento o aquinesia, trastornos del movimiento que dificultan el control motor fino y dexteridad en dedos, y otras manifestaciones de bradiquinesia, tales como, pero sin limitarse a, hipofonía y conversación monotónica. En otra realización, la presente
30 invención abarca el tratamiento, la prevención o la gestión de trastornos relacionados con la rigidez muscular, incluyendo, pero sin limitarse a, un incremento uniforme en la resistencia al movimiento pasivo, interrupciones del movimiento pasivo, y combinaciones de rigidez y distonía. En una realización específica, se trata la inflamación asociada con Parkinson o una enfermedad relacionada. En otra realización más de la invención, se tratan, previenen o gestionan trastornos parecidos al temblor parkinsoniano. Dichos trastornos incluyen, pero no se limitan a, temblores de
35 la cara, mandíbula, lengua, postura, y otros temblores que están presentes en reposo y que se atenúan durante el movimiento. En otra realización, la presente invención abarca el tratamiento, la prevención o la gestión de trastornos en la marcha, incluyendo, pero sin limitarse a, los parecidos a la marcha parkinsoniana, arrastre de pies, pasos cortos, una tendencia a girar en bloque, y marcha festinante. En otra realización de la invención, se tratan, previenen o gestionan síntomas no motores. Dichos trastornos incluyen, pero no se limitan a, trastornos del estado de ánimo, cognición, memoria a largo plazo defectuosa, sensación, del sueño, demencia y depresión. En otra realización de la invención, se tratan, previenen o gestionan formas secundarias de parkinsonismo. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a,
40 parkinsonismo inducido por drogas, parkinsonismo vascular, atrofia de múltiples sistemas, parálisis supranuclear progresiva, trastornos con patología tau primaria, degeneración de ganglios basales corticales, parkinsonismo con demencia, trastornos hiperquinéticos, corea, enfermedad de Huntington, distonía, enfermedad de Wilson, síndrome de Tourette, temblor esencial, mioclonus y trastornos de movimientos lentos. En otra realización de la invención, se tratan, previenen o gestionan otros trastornos del sistema nervioso central. Dichos trastornos incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, esclerosis lateral amiotrófica (ALS) y trauma en SNC.

45 La presente invención abarca también el tratamiento, la prevención o la gestión de un trastorno o una enfermedad relacionada con el amianto y síntomas relacionados. Los ejemplos de trastornos y enfermedades relacionadas con el amianto incluyen, pero no se limitan a, mesotelioma maligno, amiantosis, efusión pleural maligna, efusión pleural benigna, placa pleural, calcificación pleural, engrosamiento pleural difuso, atelectasias redondas y carcinoma broncogénico. La presente invención abarca además procedimientos de tratamiento de pacientes que han sido tratados previamente para trastornos o enfermedades relacionados con el amianto pero no respondían suficientemente o no respondían en absoluto, así como de personas que no han sido tratadas previamente para los trastornos o
55 enfermedades. Debido a que los pacientes tienen manifestaciones clínicas heterogéneas y resultados clínicos variables, el tratamiento proporcionado a un paciente puede variar, dependiendo de su prognosis. El médico con conocimientos en la materia será capaz de determinar fácilmente, sin experimentación indebida, los agentes secundarios específicos y los tipos de terapia física que pueden ser usados efectivamente para tratar un paciente

individual.

Los síntomas de los trastornos y enfermedades relacionados con el amianto incluyen, pero no se limitan a, disnea, obliteración del diafragma, atrapamiento de tipo lámina radioluciente de la pleura, efusión pleural, engrosamiento pleural, tamaño de mama reducido, incomodidad pectoral, facilidad de cansancio, fiebre, sudores y pérdida de peso.

5 Los ejemplos de pacientes con riesgo de trastornos o enfermedades relacionadas con el amianto incluyen, pero no se limitan a, aquellas personas que han sido expuestas al amianto en el puesto de trabajo y los miembros de sus familias que han sido expuestos al amianto incluido en su ropa de trabajo. Los pacientes que tienen historiales familiares con trastornos o enfermedades relacionadas con el amianto son también candidatos preferentes para regímenes preventivos.

10 **Formulaciones farmacéuticas**

La administración de los compuestos de la invención puede ser sistémica o local. En la mayoría de los casos, la administración a un paciente resultará en una liberación sistémica de los compuestos de la invención (es decir, en el torrente sanguíneo). Los procedimientos de administración incluyen rutas enterales, tales como oral, bucal, sublingual y rectal; administración tópica, tal como transdérmica o intradérmica; y administración parenteral. Las rutas parenterales
15 adecuadas incluyen inyección mediante una aguja hipodérmica o catéter, por ejemplo, inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea, intradérmica, intraperitoneal, intraarterial, intraventricular, intratecal e intracameral, y rutas sin inyección, tales como administración intravaginal, rectal o nasal. Preferentemente, los compuestos y las composiciones de la invención son administrados oralmente. En realizaciones específicas, puede ser deseable administrar uno o más compuestos de la invención localmente a la zona que necesita de tratamiento. Esto puede
20 conseguirse, por ejemplo, mediante infusión local durante cirugía, aplicación tópica, por ejemplo, en conjunción con un vendaje después de una cirugía, mediante inyección, por medio de un catéter, por medio de un supositorio o por medio de un implante, siendo dicho implante un material poroso, no poroso o gelatinoso, que incluye membranas, tales como membranas sialásticas o fibras.

Los compuestos de la invención pueden ser administrados por medio de sistemas de suministro típicos, así como
25 sistemas de suministro no estándares, por ejemplo, encapsulación en liposomas, micropartículas, microcápsulas, cápsulas, etc. Por ejemplo, los compuestos y las composiciones de la invención pueden ser suministrados en una vesícula, en particular, un liposoma (véase Langer, 1990, *Science* 249:1527-1533; Treat et al., in *Liposomes in Therapy of Infectious Disease and Cancer*, Lopez-Berestein and Fidler (eds.), Liss, New York, pp. 353-365 (1989); Lopez-Berestein, *ibid.*, pp. 317-327; véase, en general, *ibid.*). En otro ejemplo, los compuestos y las composiciones de la invención pueden ser suministrados en un sistema de liberación controlada. En una realización, puede usarse una bomba (véase Langer, *supra*; Sefton, 1987, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14:201; Buchwald et al., 1980, *Surgery* 88:507 Saudek et al., 1989, *N. Engl. J. Med.* 321:574). En otro ejemplo, pueden usarse materiales poliméricos (véase *Medical Applications of Controlled Release*, Langer and Wise (eds.), CRC Press., Boca Raton, Florida (1974); *Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance*, Smolen and Ball (eds.), Wiley, New York (1984); Ranger and Peppas, 1983, *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.* 23:61; véase también Levy et al., 1985, *Science* 228:190; During et al., 1989, *Ann. Neurol.* 25:351; Howard et al., 1989, *J. Neurosurg.* 71:105). En todavía otro ejemplo, un sistema de liberación controlada puede ser colocado próximo a la zona objetivo a tratar, por ejemplo, el hígado, requiriendo, de esta manera, solo una fracción de la dosis sistémica (véase, por ejemplo, Goodson, en *Medical Applications of Controlled Release*, *supra*, vol. 2, pp. 115-138 (1984)). Pueden usarse otros sistemas de liberación
40 controlada expuestos en la revisión de Langer, 1990, *Science* 249:1527-1533.

Cuando es administrado como una composición, un compuesto de la invención será formulado con una cantidad adecuada o un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable, de manera que se proporcione la forma para la administración apropiada al paciente. La expresión "farmacéuticamente aceptable" significa aprobada por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o expuesta en la Farmacopea U.S. u otra farmacopea reconocida en general,
45 para su uso en pacientes, y más particularmente, en seres humanos. El término "vehículo" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o portador con el que un compuesto de la invención es formulado para la administración a un paciente. Dichos vehículos farmacéuticos pueden ser líquidos, tales como agua y aceites, incluyendo los de petróleo, de animales, de vegetales o de origen sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Los vehículos farmacéuticos pueden ser salina, goma de acacia, gelatina, pasta de almidón, talco, queratina, sílice coloidal, urea y similares. Además, pueden usarse agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes, lubricantes y colorantes. Preferentemente, cuando son administrados a un paciente, los compuestos y las composiciones de la invención y los vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables son estériles. Un medio acuoso es un vehículo preferente cuando el compuesto de la invención es administrado intravenosamente, tal como agua, soluciones salinas y soluciones acuosas de dextrosa y glicerol.

55 Los compuestos y las composiciones pueden tomar la forma de cápsulas, comprimidos, píldoras, pelets, pastillas para chupar, polvos, gránulos, siropes, elixires, soluciones, suspensiones, emulsiones, supositorios o formulaciones de liberación sostenida de los mismos, o cualquier otra forma adecuada para la administración a un paciente. En una

realización preferente, los compuestos y las composiciones de la invención son formulados para la administración con procedimientos rutinarios como una composición farmacéutica adaptada para administración oral o intravenosa a seres humanos. En una realización, el vehículo farmacéuticamente aceptable es una cápsula dura de gelatina. Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente adecuados y procedimientos para su formulación se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Alfonso R. Gennaro ed., Mack Publishing Co. Easton, PA, 19ª ed., 1995, Capítulos 5 86, 87, 88, 91 y 92, que se incorporan a la presente memoria, por referencia.

Los compuestos y las composiciones de la invención formulados para administración oral, están preferentemente en forma de cápsulas, comprimidos, píldoras o cualquier forma farmacéutica comprimida. Además, cuando están en forma de comprimido o en forma de píldora, los compuestos y las composiciones pueden ser revestidos para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal, proporcionando, de esta manera, una acción sostenida sobre un periodo de tiempo extendido. Membranas selectivamente permeables que rodean un compuesto accionador osmóticamente activo son adecuadas también para compuestos y composiciones de la invención administrados oralmente. En estas últimas plataformas, el fluido del entorno que rodea la cápsula es absorbido por el compuesto accionador que se hincha para desplazar el agente o la composición agente a través de una abertura. Estas plataformas de suministro pueden proporcionar un perfil de suministro de orden esencialmente cero, en contraposición con los perfiles puntiagudos de las formulaciones de liberación inmediata. Puede usarse también un material de retraso temporal, tal como monoestearato de glicerol o estearato de glicerol. Las composiciones orales pueden incluir vehículos estándares, excipientes, y diluyentes, tales como estearato de magnesio, sacarina de sodio, celulosa, carbonato de magnesio, lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón, goma de acacia, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidina, agua, sirope y metil celulosa, las formulaciones pueden incluir además 20 agentes lubricantes, tales como talco, estearato de magnesio, aceite mineral, agentes humectantes, agentes emulsificantes y de suspensión, agentes conservantes, tales como metil- y propilhidroxibenzoatos. Dichos vehículos son preferentemente de calidad farmacéutica. Los compuestos y las composiciones de la invención administrados oralmente pueden incluir, opcionalmente, uno o más agentes edulcorantes, tales como fructosa, aspartamo o sacarina; 25 uno o más agentes aromatizantes, tales como menta, aceite de gaulteria, o cereza; o uno o más agentes colorantes para proporcionar una preparación farmacéuticamente sabrosa.

Un régimen de dosificación terapéuticamente efectivo para el tratamiento de un trastorno o una afección particular dependerá de su naturaleza y severidad, y puede ser determinado mediante técnicas clínicas estándar según el juicio de un médico. Además, pueden usarse ensayos *in vitro* o *in vivo* para ayudar a identificar las dosis óptimas. Por supuesto, la cantidad de un compuesto de la invención que constituye una dosis terapéuticamente efectiva depende también de la ruta de administración. En general, los intervalos de dosis adecuadas para la administración oral están entre aproximadamente 0,001 miligramos y aproximadamente 20 miligramos de un compuesto de la invención por kilogramo de peso corporal, por día, preferentemente, de aproximadamente 0,7 miligramos a aproximadamente 6 miligramos, más preferentemente, de aproximadamente 1,5 miligramos a aproximadamente 4,5 miligramos. En una realización preferente, un paciente, preferentemente, un ser humano, recibe de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1.000 mg de un compuesto de la invención por día, más preferentemente, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 300 mg por día, o de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg en dosis única o dividida. Las cantidades de dosificación descritas en la presente memoria se refieren a cantidades totales administradas, es decir, si se administra más de un compuesto de la invención, las dosis preferentes corresponden a la cantidad total de los compuestos de la invención administrados. Las composiciones orales contienen, preferentemente, del 10% al 95% en peso de un compuesto de la invención. Las formas de dosificación oral unitarias preferentes incluyen píldoras, comprimidos y cápsulas, más preferentemente, cápsulas. Típicamente, dichas formas de dosificación unitaria contendrán aproximadamente 0,01 mg, 0,1 mg, 1 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg o 500 mg de un compuesto de la invención, preferentemente, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 200 mg de compuesto por dosis unitaria. 45

En otra realización, los compuestos y las composiciones de la invención pueden ser administrados parenteralmente (por ejemplo, mediante rutas intramuscular, intratecal, intravenosa e intraarterial), preferentemente, intravenosamente. Típicamente, los compuestos y las composiciones de la invención para administración intravenosa son soluciones en vehículos acuosos isotónicos estériles, tales como agua, salina, solución de Ringer, o solución de dextrosa. Cuando sea necesario, las composiciones pueden incluir también un agente solubilizante. Las composiciones para administración intravenosa pueden incluir, opcionalmente, un anestésico local, tal como lignocaína para aliviar el dolor en el sitio de la inyección. Para administración intravenosa, los compuestos y las composiciones de la invención pueden ser suministrados como un polvo liofilizado seco, estéril o un concentrado libre de agua en un contenedor sellado herméticamente, tal como una ampolla o un sachet, indicando el contenedor la cantidad del agente activo. A continuación, dicho polvo o concentrado, es diluido con un medio acuoso apropiado previamente a la administración intravenosa. Una ampolla de agua estéril, solución salina u otro medio acuoso apropiado puede ser proporcionada con el polvo o el concentrado para la dilución previamente a la administración. O las composiciones pueden ser suministradas en una forma pre-mezclada, preparada para la administración. Cuando un compuesto o una composición de la invención debe ser administrado mediante infusión intravenosa, pueden ser suministrado, por ejemplo, con una botella de infusión que contiene agua, salina u otro medio adecuado, estéril, de calidad farmacéutica. 60

La administración rectal puede ser efectuada mediante el uso de supositorios formulados a partir de portadores convencionales, tales como mantequilla de coco, aceites vegetales modificados, y otras bases grasas. Los supositorios pueden ser formulados mediante procedimientos bien conocidos, usando formulaciones bien conocidas, por ejemplo, véase Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Alfonso R. Gennaro ed., Mack Publishing Co. Easton, PA, 19^a ed., 1995, pp. 1591-1597, incorporado a la presente memoria, por referencia.

Para formular y administrar formas de dosificación tópicas, pueden usarse medios de suministro transdérmicos e intradérmicos bien conocidos, tales como lociones, cremas y ungüentos y dispositivos de suministro transdérmico, tales como parches (Ghosh, T.K.; Pfister, W.R.; Yum, S.I. Transdermal and Topical Drug Delivery Systems, Interpharm Press, Inc. p. 249-297, incorporado a la presente memoria, por referencia). Por ejemplo, un diseño de parche de tipo depósito puede comprender una película de soporte revestida con un adhesivo, y un compartimiento de depósito que comprende un compuesto o una composición de la invención, que está separado de la piel por una membrana semipermeable (por ejemplo, la patente US No. 4.615.699, incorporada a la presente memoria, por referencia). La capa de soporte revestida con adhesivo se extiende alrededor de los límites del depósito para proporcionar un sellado concéntrico con la piel y para mantener el depósito contiguo a la piel.

Las formas de dosificación mucosal de la invención incluyen, pero no se limitan a, soluciones oftálmicas, sprays y areosoles, u otras formas conocidas por una persona con conocimientos en la materia. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a eds., Mack Publishing, Easton PA (1990); e Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4^a ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985). Las formas de dosificación adecuadas para tratar tejidos mucosales dentro de la cavidad oral pueden ser formuladas como elixires bucales o como geles orales. En una realización, el aerosol comprende un portador. En otra realización, el aerosol está libre de portadores.

Los compuestos de la invención pueden ser administrados también directamente al pulmón mediante inhalación. Para una administración mediante inhalación, un compuesto de la invención puede ser suministrado convenientemente al pulmón mediante una serie de dispositivos diferentes. Por ejemplo, un inhalador de dosis medidas (MDI) que utiliza botes que contienen un propelente adecuado de bajo punto de ebullición, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado puede ser usado para suministrar un compuesto de fórmula I directamente al pulmón. Los dispositivos MDI están disponibles en un número de suministradores, tales como 3M Corporation, Aventis, Boehringer Ingelheim, Forest Laboratories, Glaxo-Wellcome, Schering Plough y Vectura.

Como alternativa, puede usarse un dispositivo inhalador de polvo seco (DPI) para administrar un compuesto de la invención al pulmón (véase, por ejemplo, Raleigh et al., Proc. Amer. Assoc. Cancer Research Annual Meeting, 1999, 40, 397, el cual se incorpora a la presente memoria, por referencia). Típicamente, los dispositivos DPI usan un mecanismo, tal como una ráfaga de gas, para crear una nube de polvo seco en el interior de un contenedor, que puede ser inhalada, a continuación, por el paciente. Los dispositivos DPI son también bien conocidos en la materia y pueden ser adquiridos en un número de vendedores que incluyen, por ejemplo, Fisons, Glaxo-Wellcome, Inhale Therapeutic Systems, ML Laboratories, Qdose y Vectura. Una variación popular es el sistema DPI de múltiples dosis ("MDDPI"), que permite el suministro de más de una dosis terapéutica. Los dispositivos MDDPI están disponibles en compañías tales como AstraZeneca, GlaxoWellcome, IVAX, Schering Plough, SkyePharma y Vectura. Por ejemplo, pueden formularse cápsulas y cartuchos de gelatina para su uso en un inhalador o un insuflador que contienen una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada, tal como lactosa o almidón, para estos sistemas.

Otro tipo de dispositivo que puede usarse para suministrar un compuesto de la invención al pulmón es un dispositivo de spray líquido suministrado, por ejemplo, por Aradigm Corporation. Los sistemas de spray líquido usan orificios de boquilla extremadamente pequeños para pulverizar formulaciones de fármacos líquidos que pueden ser inhalados directamente, a continuación, al interior del pulmón.

En una realización preferente, se usa un dispositivo nebulizador para suministrar un compuesto de la invención al pulmón. Los nebulizadores crean aerosoles a partir de formulaciones de fármacos líquidos usando, por ejemplo, energía ultrasónica para formar partículas finas que pueden ser inhaladas fácilmente (véase, por ejemplo, Verschoyle et al., British J Cancer, 1999, 80, Suppl 2, 96, que se incorpora a la presente memoria, por referencia). Los ejemplos de nebulizadores incluyen dispositivos suministrados por Sheffield/Systemic Pulmonary Delivery Ltd. (véase, Armer et al., Pat. U.S. No. 5.954.047; van der Linden et al., Pat. U.S. No. 5.950.619; van der Linden et al., Pat. U.S. No. 5.970.974, las cuales se incorporan a la presente memoria, por referencia), Aventis y Batelle Pulmonary Therapeutics.

En una realización particularmente preferente, se usa un dispositivo aerosol electrohidrodinámico ("EHD") para suministrar un compuesto de la invención al pulmón. Los dispositivos de aerosol EHD usan energía eléctrica para pulverizar suspensiones o soluciones de fármaco líquido (véase, por ejemplo, Noakes et al., Pat. U.S. No. 4.765.539; Coffee, Pat. U.S. No. 4.962.885; Coffee, Solicitid PCT, WO 94/12285; Coffee, Solicitid PCT, WO 94/14543; Coffee, Solicitid PCT, WO 95/26234, Coffee, Solicitid PCT, WO 95/26235, Coffee, Solicitid PCT, WO 95/32807, las cuales se incorporan a la presente memoria, por referencia). Las propiedades electroquímicas de los compuestos que contienen la formulación de la invención pueden ser parámetros importantes a optimizar cuando se suministra este fármaco al

pulmón con un dispositivo aerosol EHD y dicha optimización es realizada, rutinariamente, por una persona con conocimientos en la materia. Los dispositivos aerosol EHD pueden suministrar fármacos al pulmón más eficientemente que las tecnologías de suministro pulmonar existentes. Las personas con conocimientos en la materia conocerán otros procedimientos de suministro intrapulmonar, y los mismos están dentro del alcance de la invención.

5 Las formulaciones de fármacos líquidos para su uso con nebulizadores y dispositivos de spray líquidos y dispositivos de aerosol EHD incluirán, típicamente, un portador farmacéuticamente aceptable. Preferentemente, el portador farmacéuticamente aceptable es un líquido, tal como alcohol, agua, polietilenglicol o un perfluorocarbono. Opcionalmente, puede añadirse otro material para alterar las propiedades del aerosol de la solución o suspensión de un compuesto de la invención. Preferentemente, este material es líquido, tal como un alcohol, glicol, poliglicol o un ácido graso. Otros procedimientos de formulación de suspensiones o soluciones de fármacos líquidos adecuados para su uso en dispositivos de aerosol son conocidos por las personas con conocimientos en la materia (véase, por ejemplo, Biesalski, Pat. U.S. Nos. 5.112.598; Biesalski, 5.556.611, las cuales se incorporan a la presente memoria, por referencia). Un compuesto de la invención puede ser formulado también en composiciones rectales o vaginales, tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorio convencionales, tales como mantequilla de coco u otros glicéridos.

Además de las formulaciones descritas previamente, un compuesto de la invención puede ser formulado también como una preparación depot. Dichas formulaciones de acción de larga duración pueden ser administradas mediante implantación (por ejemplo, subcutánea o intramuscularmente) o mediante inyección intramuscular. De esta manera, por ejemplo, los compuestos pueden ser formulados con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión de un aceite aceptable) o resinas de intercambio de iones, o como derivados ligeramente solubles, por ejemplo, como una sal ligeramente soluble.

Como alternativa, pueden emplearse otros sistemas de suministro farmacéutico. Los liposomas y emulsiones son ejemplos bien conocidos de vehículos de suministro que pueden ser usados para suministrar compuestos de la invención. Ciertos solventes orgánicos, tales como dimetilsulfóxido, pueden ser empleados también, aunque normalmente con el costo de una mayor toxicidad. Un compuesto de la invención puede ser suministrado también en un sistema de liberación controlada. En una realización, puede usarse una bomba (Sefton, CRC Crit. Ref Biomed Eng., 1987, 14, 201; Buchwald et al., Surgery, 1980, 88, 507; Saudek et al., N. Engl. J Med, 1989, 321, 574). En otra realización, pueden usarse materiales poliméricos (véase Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Fla. (1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance, Smolen and Ball (eds.), Wiley, New York (1984); Ranger and Peppas, J Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem., 1983, 23, 61; véase también Levy et al., Science 1985, 228, 190; During et al., Ann. Neurol., 1989, 25, 351; Howard et al., 1989, J. Neurosurg. 71, 105). En otra realización más, un sistema de liberación controlada puede ser colocado próximo al objetivo de los compuestos de la invención, por ejemplo, el pulmón, requiriendo, de esta manera, solo una fracción de la dosis sistémica (véase, por ejemplo, Goodson, in Medical Applications of Controlled Release, supra, vol. 2, pp. 115 (1984)). Pueden usarse otros sistemas de liberación controlada (véase, por ejemplo, Science, 1990, 249, 1527).

Los excipientes adecuados (por ejemplo, portadores y diluyentes) y otros materiales adecuados que pueden ser usados para proporcionar formas de dosificación mucosal incluidos en el alcance de la presente invención son bien conocidos por las personas con conocimientos en las técnicas farmacéuticas, y dependen del procedimiento o del sitio particular en el que una forma de dosificación o una composición farmacéutica determinada será administrada. Teniendo en cuenta este hecho, los excipientes típicos incluyen, pero no se limitan a, agua, etanol etilenglicol, propilenglicol, butano-1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral y sus mezclas, que son no tóxicos y farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de dichos ingredientes adicionales son bien conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

El pH de una forma de dosificación o una composición farmacéutica, o del tejido al cual se aplica la forma de dosificación o la composición farmacéutica, puede ser ajustado también para mejorar el suministro de uno o más ingredientes activos. De manera similar, la polaridad de un portador solvente, su fuerza iónica, o tonicidad pueden ser ajustadas para mejorar el suministro. Compuestos, tales como estearatos, pueden ser añadidos a las formas de dosificación o a las composiciones farmacéuticas para alterar ventajosamente la hidrofiliidad o la lipofiliidad de uno o más ingredientes activos, para mejorar el suministro. En este sentido, los estearatos pueden servir como un vehículo lipídico para la formulación, como un agente emulsificante o tensoactivo, y como un agente de mejora de suministro y de mejora de penetración. Diferentes sales o solvatos (por ejemplo, hidratos) de los ingredientes activos pueden ser usados para ajustar adicionalmente las propiedades de la composición resultante.

La invención proporciona también paquetes o kits farmacéuticos que comprenden contenedores llenos de uno o más compuestos de la invención. Opcionalmente asociada con dicho contenedor o contenedores puede haber una nota en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, el uso o la comercialización de productos farmacéuticos o biológicos, nota que refleja la aprobación, por parte de la agencia, de la fabricación, el uso o la comercialización para su administración a seres humanos. En una realización, el kit contiene más de un compuesto de

la invención. En otra realización, el kit comprende un compuesto de la invención y otro agente biológicamente activo.

Preferentemente, los compuestos de la invención pueden ser ensayados *in vitro* e *in vivo*, para la actividad terapéutica o profiláctica deseada, previamente a su uso en seres humanos. Por ejemplo, pueden usarse ensayos *in vitro* para determinar si la administración de un compuesto específico de la invención o una combinación de compuestos de la invención es preferente. También puede demostrarse que los compuestos y las composiciones de la invención son efectivos y seguros usando modelos animales. Las personas con conocimientos en la materia conocerán otros procedimientos, y los mismos están dentro del alcance de la invención.

Terapia de combinación

En ciertas realizaciones, un compuesto de la invención es administrado a un paciente, preferentemente, un ser humano, concurrentemente con uno o más agentes terapéuticos, o con uno o más de otros compuestos de la invención, o con ambos. "Concurrentemente" significa que un compuesto de la invención y el otro agente son administrados a un paciente en una secuencia y dentro de un intervalo de tiempo, de manera que el compuesto de la invención puede actuar conjuntamente con el otro agente para proporcionar un beneficio incrementado o sinérgico comparado con el beneficio proporcionado si se administraran de manera diferente. Por ejemplo, cada componente puede ser administrado al mismo momento o secuencialmente, en cualquier orden, en puntos temporales diferentes; sin embargo, si no se administran al mismo tiempo, deberían ser administrados lo suficientemente cerca en el tiempo para proporcionar el efecto de tratamiento deseado. Preferentemente, todos los componentes son administrados al mismo tiempo, y si no se administran al mismo tiempo, preferentemente, todos ellos son administrados con una separación temporal, uno del otro, de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 12 horas.

Cuando son usados en combinación con otros agentes terapéuticos, los compuestos de la invención y el agente terapéutico pueden actuar aditivamente o, más preferentemente, sinérgicamente. En una realización, un compuesto o una composición de la invención es administrado concurrentemente con otro agente terapéutico en la misma composición farmacéutica. En otra realización, un compuesto o una composición de la invención es administrado concurrentemente con otro agente terapéutico en composiciones farmacéuticas separadas. En otra realización más, un compuesto o una composición de la invención es administrado previa o subsiguientemente a la administración de otro agente terapéutico. Debido a que muchos de los trastornos para los que los compuestos y las composiciones de la invención son útiles para su tratamiento son trastornos crónicos, en una realización, una terapia de combinación implica alternar entre la administración de un compuesto o una composición de la invención y una composición farmacéutica que comprende otro agente terapéutico, por ejemplo, para minimizar la toxicidad asociada con un fármaco particular. En ciertas realizaciones, cuando una composición de la invención es administrada concurrentemente con otro agente terapéutico que produce, potencialmente, efectos secundarios adversos que incluyen, pero no se limitan a, toxicidad, el agente terapéutico puede ser administrado, ventajosamente, como una dosis que está por debajo del umbral en el que se provoca el efecto secundario adverso. Los agentes terapéuticos adversos incluyen, pero no se limitan a, factores de crecimiento hematopoyéticos, citoquinas, agentes anticancerígenos, antibióticos, agentes inmunosupresores, esteroides, antihistaminas, inhibidores de leucotriena y otros agentes terapéuticos expuestos en la presente memoria.

Los agentes terapéuticos adicionales preferentes incluyen, pero no se limitan a, RemicadeTM, docetaxel, CelecoxibTM, melfalán, dexametasona, esteroides, gemcitabina, cisplatino, temozolomida, etopósido, ciclofosfamida, temodar, carboplatino, procarbazona, gliadel, tamoxifeno, topotecán, metotrexato, Arisa[®], TaxolTM, taxotere, fluorouracilo, leucovorina, irinotecán, xeloda, CPT-11, interferón alfa, interferón alfa pegilado, capecitabina, cisplatino, tiotepa, fludarabina, carboplatino, daunorrubicina liposomal, citarabina, doxetaxol, paclitaxel, vinblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbazina, vinorelbina, ácido zoledrónico, palmitronato, biaxin, busulfán, prednisona, bisfosfonato, trióxido arsénico, PEG INTRON-A, doxil, vincristina, decadron, doxorubicina, paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, estramustina, Emcyt, sulindac y etopósido.

La invención abarca también mutantes y derivados (por ejemplo, formas modificadas) de proteínas naturales que exhiben, *in vivo*, al menos alguna de las actividades farmacológicas de las proteínas en las que se basan. Los ejemplos de mutantes incluyen, pero no se limitan a, proteínas que tienen uno o más residuos aminoácidos que difieren de los residuos correspondientes en las formas naturales de las proteínas. El término "mutantes" también abarca las proteínas que carecen de fracciones carbohidrato normalmente presentes en sus formas naturales (por ejemplo, formas no glicosiladas). Los ejemplos de derivados incluyen, pero no se limitan a, derivados pegilados y proteínas de fusión, tales como proteínas formadas fundiendo IgG1 o IgG3 a la proteína o a la parte activa de la proteína de interés. Véase, por ejemplo, Penichet, M.L. and Morrison, S.L., J. Immunol. Methods 248:91-101 (2001).

Pueden prepararse formas recombinantes y mutadas de G-CSF tal como se describe en las patentes U.S. Nos. 4.810.643, 4.999.291, 5.528.823 y 5.580.755, todas las cuales se incorporan a la presente memoria, por referencia. Pueden prepararse formas recombinantes y mutadas de GM-CSF tal como se describe en las patentes U.S. Nos. 5.391.485, 5.393.870 y 5.229.496, todas las cuales se incorporan a la presente memoria, por referencia. De hecho, las formas recombinantes de G-CSF y GM-CSF se comercializan concurrentemente en los Estados Unidos para el tratamiento de síntomas asociados con quimioterapias específicas. Una forma recombinante de G-CSF, conocida

como filgrastim, es comercializada en Estados Unidos bajo la marca comercial NEUPOGEN[®], y está indicada para reducir la incidencia de infección, tal como se manifiesta por neutropenia febril, en pacientes con malignidades no mieloides que reciben fármacos anticancerígenos mielosupresores asociados con una incidencia considerable de neutropenia severa con fiebre. Physicians' Desk Reference, 587-592 (56^a ed., 2002). Una forma recombinante de GM-CSF, conocida como sargramostim, es comercializada también en Estados Unidos bajo la marca comercial LEUKINE[®]. LEUKINE[®] está indicada para su uso tras inducción de quimioterapia en pacientes adultos mayores con leucemia mielógena aguda (AML) para reducir el tiempo de recuperación de neutrófilos. Physicians' Desk Reference, 1755-1760 (56^a ed., 2002). Una forma recombinante de EP, conocida como epoyetina alfa, es comercializada en Estados Unidos bajo la marca comercial EPOGEN[®]. EPOGEN[®] se usa para estimular la producción de glóbulos rojos estimulando la división y maduración de células precursoras de glóbulos rojos. Physicians' Desk Reference, 582-587(56^a ed., 2002).

Un factor de crecimiento o citoquina, tal como G-CSF, GM-CSF y EPO puede ser administrado también en la forma de una vacuna. Por ejemplo, vacunas que secretan, o que causan la secreción de, citoquinas, tales como G-CSF y GM-CSF pueden ser usadas en los procedimientos, composiciones farmacéuticas y kits de la invención. Véase, por ejemplo, Emens, L.A., et al., *Curr. Opin. Mol. Ther.* 3(1):77-84 (2001).

Los ejemplos de fármacos anticancerígenos que pueden ser usados en las diversas realizaciones de la invención, incluyendo los procedimientos, regímenes de dosificación, cócteles, composiciones farmacéuticas y formas de dosificación y kits de la invención, incluyen, pero no se limitan a: acivicina, aclarubicina, hidrocloruro de acodazol, acronina, adocelesina, aldesleucina, altretamina, ambomicina, acetato de ametantrona, amsacrina, anastrozol, antramincina, asparaginasa, asperlina, azacitidina, azetepa, azotomicina, batimastat, benzodepa, bicalutamida, hidrocloruro de bisantreno, dimesilato de bisnafida, bizelesina, sulfato de bleomicina, brequinar sódico, bropirimina, busulfan, cactinomicina, calusterona, caracemida, carbetimero, carboplatino, carmustina, hidrocloruro de carubicina, carzelesina, cedefingol, celecoxib, clorambucil, cirolemicina, cisplatino, cladribina, mesilato de crisnatol, ciclofosfamida, citarabina, dacarbacina, dactinomicina, hidrocloruro de daunorrubicina, decitabina, dexormaplatino, dezaguanina, mesilato de dezaguanina, diacuona, dacarbazina, docetaxel, doxorubicina, hidrocloruro de doxorubicina, droloxifeno, citrato de droloxifeno, propionato de dromostanolona, duazomicina, edatrexato, hidrocloruro de eflomitina, elsamitrucina, enloplatina, enpromato, epipropidina, hidrocloruro de epirubicina, erbulozol, hidrocloruro de esorubicina, estramustina, estramustina sodio fosfato, etanidazol, etopósido, fosfato de etopósido, etoprina, hidrocloruro de fadrozol, fazarabina, fenretinida, floxuridina, fosfato de fludarabina, fluorouracilo, fosquidona, fostriecina sódica, gencitabina, hidrocloruro de gencitabina, hidroxurea, hidrocloruro de idarrubicina, ifosfamida, ilmofosina, interleuquina II (incluyendo la interleuquina recombinante II o rIL2), interferón alfa 2a, interferón alfa 2b, interferón alfa n1, interferón alfa n3, interferón beta I a, interferón gamma I b, ioplatino, hidrocloruro de irinotecan, acetato de lanreotida, letrozol, acetato de leuprolida, hidrocloruro de liarozol, lometrexol sódico, lomustina, hidrocloruro de losoxantrona, masoprocol, maitansina, hidrocloruro de mecloretamina, acetato de megestrol, acetato de melengestrol, melfalán, menogaril, mercaptopurina, metotrexato, metotrexato sódico, metoprin, meturedopa, mitindomida, mitocarcina, mitocromina, mitogilina, mitomalcina, mitomicina, mitospero, mitotano, hidrocloruro de mitoxantrona, ácido micofenólico, nocodazol, nogalamincina, omapatino, oxisurano, paclitaxel, pegaspargasa, peliomincina, pentamustina, sulfato de peplomicina, perfosfamida, pipobroman, pipsulfano, hidrocloruro de piroxantrona, plicamicina, plomestano, porfimer sódico, porfiromincina, prednimustina, hidrocloruro de procarbina, puromincina, hidrocloruro de puromincina, pirazofurina, riboprina, safingol, hidrocloruro de safingol, semustina, sintraceno, esparfosato sódico, esparomicina, hidrocloruro de espirogermanio, espiromustina, espiroplatino, estreptonigrina, estreptozocina, sulofenur, talisomicina, tecogalan sódico, tegafur, hidrocloruro de teloxantrona, temoporfina, tenipósido, teroxirona, testolactona, tiamiprina, tioguanina, tiotepa, tiazofurina, tirapazamina, citrato de toremifeno, acetato de trestolona, fosfato de triciribina, trimetrexato, glucuronato de trimetrexato, triptorelina, hidrocloruro de tubulozol, mostaza de uracilo, uredepa, vapreotida, verteporfin, 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, ceniplatino, cinostatina e hidrocloruro de zorubicina. Otros fármacos anticancerígenos incluyen, pero no se limitan a: 20 epi 1,25 dihidroxivitamina D3; 5 etiniluracilo, abiraterona, aclarubicina, acilfulveno, adecipenol, adozelesina, aldesleuquina, antagonistas ALL TK, altretamina, ambamustina, amidox, amifostina, ácido aminolevulínico, anirubicina, amsacrina, anagrelida, anastrozol, andrografólido, inhibidores de angiogénesis, antagonistas de D, antagonistas de G, antarelix, proteína morfogenética antidorsalizante 1, antiandrógeno, carcinoma prostático, antiestrógeno, antineoplaston, oligonucleótidos antisentido, glicinato de afidicolina, moduladores de genes de apoptosis, reguladores de apoptosis, ácido apurínico, ara CDP DL PTBA, arginina desaminasa, asulacrina, atamestano, atrimustina, axinastatina 1, axinastatina 2, axinastatina 3, azasetrón, azatoxina, azatirosina, derivados de baccatina III, balanol, batimastat, antagonistas de BCR/ABL, benzoclorinas, benzoilestaurosporina, derivados beta lactamo, beta aletina, betaclamicina B, ácido betulínico, inhibidor de bFGF, bicalutamida, bisantreno, bisaziridinilepermina, bisnafida, bistraten A, bizelesina, breflato, bropirimina, budotitana, butionina sulfoximina, calcipotriol, cafostin C, derivados de camptotecina, canaripox IL 2, capecitabina, carboxiamida amino triazol, carboxiamidotriazol, inhibidor derivado de cartílago, carcelesina, inhibidores de caseína quinasa (ICOS), castanospermina, cecropina B, cetorelix, clorinas, cloroquinaxalina sulfonamida, 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, ciclopentantraquinonas, cicloplatam, cipemicina, ocfosfato de citarabina, factor citolítico,

Los PBMC de donantes normales son obtenidos mediante centrifugación por densidad Ficoll-Hypaque. Las células son cultivadas en RPMI suplementado con 10%, suero AB+, 2mM L-glutamina, 100 U/mL de penicilina y 100 mg/mL de estreptomina.

5 Los compuestos de ensayo son disueltos en dimetilsulfóxido (Sigma Chemical), se realizan diluciones adicionales en RPMI suplementado. La concentración final de dimetilsulfóxido en presencia o en ausencia de fármaco en las suspensiones PBMC es del 0,25% en peso. Los compuestos de ensayo son ensayados a diluciones semilogarítmicas, empezando en 50 mg/mL. Los compuestos de ensayo son añadidos a PBMC (10^6 células/mL) en placas de 96 pocillos, una hora antes de la adición de LPS.

10 Los PBMC (10^6 células/mL), en presencia o en ausencia de los compuestos de ensayo, son estimulados mediante un tratamiento con 1 mg/mL de LPS de *Salmonella Minnesota* R595 (List Biological Labs, Campbell, CA). A continuación, las células son incubadas a 37°C durante 18-20 horas. Los sobrenadantes son recogidos y ensayados inmediatamente para niveles de TNF α o son mantenidos congelados a -70°C (durante un periodo no superior a 4 días) hasta que son ensayados.

15 La concentración de TNF α en el sobrenadante se determina mediante kits ELISA para TNF α humano (ENDOGEN, Boston, MA) según las directrices del fabricante.

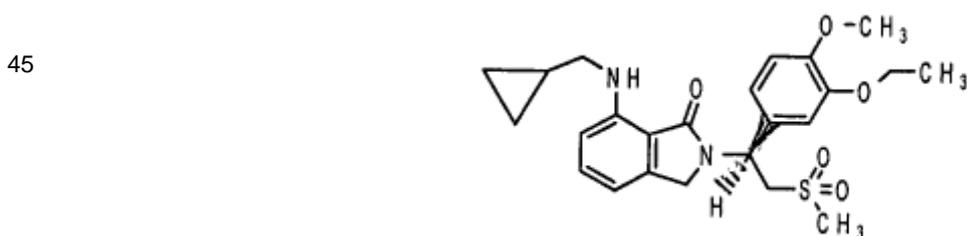
20 La fosfodiesterasa puede ser determinada en modelos convencionales. Por ejemplo, usando el procedimiento de Hill y Mitchell, células U937 de la línea celular promonocítica humana son cultivados a 1×10^6 células/mL y son recogidas mediante centrifugación. Un pellet de células de 1×10^9 células es lavado en salina tamponada con fosfato y, a continuación, es congelado a -70°C, para una purificación posterior o es sometido a lisis inmediatamente en tampón de homogenización frío (20 mM Tris-HCl, pH 7,1, 3 mM 2-mercaptoetanol, 1 mM cloruro de magnesio, 0,1 mM de ácido etilglicol-bis-(β -aminoetil éter)-N,N,N',N'-tetraacético (EGTA), 1 μ M de fluoruro de fenil-metilsulfonilo (PMSF) y 1 μ g/mL de leupeptina). Las células son homogenizadas con 20 golpes de un homogenizador Dounce y el sobrenadante que contiene la fracción citosólica es obtenido mediante centrifugación. A continuación, el sobrenadante es cargado en una columna Sephacryl S-200 equilibrada en tampón de homogenización. La fosfodiesterasa es eluida en tampón de homogenización a una tasa de aproximadamente 0,5 mL/min y las fracciones son ensayadas para actividad fosfodiesterasa +/- rolipram. Las fracciones que contienen actividad fosfodiesterasa (sensibles a rolipram) son coleccionadas y conformadas en alícuotas para uso posterior.

30 El ensayo de fosfodiesterasa es realizado en un volumen total de 100 μ l que contiene varias concentraciones de compuestos de ensayo, 50 mM Tris-HCl, pH 7,5, 5 mM de cloruro de magnesio y 1 μ M de cAMP, del cual el 1% era cAMP de tipo 3 H. Las reacciones son incubadas a 30°C durante 30 minutos y se terminan hirviendo durante 2 minutos. La cantidad de extracto que contiene fosfodiesterasa IV usada para estos experimentos está predefinida de manera que las reacciones estén dentro del intervalo lineal y consuman menos del 15% del sustrato total. Tras la terminación de la reacción, las muestras son enfriadas a 4°C y, a continuación, son tratadas con 10 μ l 10 mg/mL de veneno de serpiente durante 15 minutos a 30°C. A continuación, el sustrato no usado es retirado añadiendo 200 μ l de una resina de intercambio de iones de amonio cuaternario (AG1-X8, BioRad) durante 15 minutos. A continuación, las muestras son centrifugadas a 3.000 rpm, durante 5 minutos y se toman 50 μ l de la fase acuosa para un conteo. Cada punto de dato es realizado por duplicado y la actividad se expresa como porcentaje del control. A continuación, se determina el valor IC $_{50}$ del compuesto a partir de las curvas de respuesta a dosis de un mínimo de tres experimentos independientes.

40 Los ejemplos siguientes se ofrecen a modo de ilustración y no pretenden limitar el alcance de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1. (1S)-7-(Ciclopropilmetil-amino)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanosulfonil-etil]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



50 A una solución de 7-amino-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanosulfonil-etil]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (1,8 g, 4,5 mmol), ciclopropano carboxaldehído (0,47 mL, 6,3 mmol) y ácido acético (1,6 mL, 28 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 mL), se

añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,4 g, 6,7 mmol) a temperatura ambiente. Después de 1,5 horas, la mezcla fue extraída con cloruro de metileno (50 mL) y agua (20 mL). La capa orgánica fue lavada con carbonato de sodio hidrógeno (sat, 25 mL) y salmuera (25 mL) y fue secada sobre MgSO₄. La retirada del solvente proporcionó un aceite amarillo, que fue purificado mediante HPLC prep para proporcionar (1S)-7-(ciclopropilmetil-amino)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanosulfonil-etil]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona como un sólido blanco (1,6 g, 79% de rendimiento): mp 147-149°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,25-0,31 (m, 2H, CH₂), 0,55-0,62 (m, 2H, CH₂), 1,09-1,20 (m, 1H, CH), 1,45 (t, J=7 Hz, 3H, CH₃), 2,93 (s, 3H, CH₃), 3,03-3,08 (m, 2H, CH₂), 3,67 (dd, J=5, 15 Hz, 1H, CHH), 3,85 (s, 3H, CH₃), 4,08 (q, J=7 Hz, 2H, CH₂), 4,18 (d, J= 17 Hz, 1H, CHH), 4,29 (dd, J=10,15 Hz, 1H, CHH), 4,34 (d, J= 17 Hz, 1H, CHH), 5,62 (dd, J=5, 10 Hz, 1H, NCH), 6,47-6,55 (m, 2H, Ar), 6,69 (t, J=5 Hz, 1H, NH), 6,83 (d, J=8 Hz, 1H, Ar), 6,91-6,95 (m, 2H, Ar), 7,21-7,30 (m, 1H, Ar); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 3,57, 10,63, 14,71, 41,42, 47,52, 48,09, 52,04, 55,98, 56,39, 64,60, 108,35, 109,21, 111,48, 112,32, 113,77, 119,37, 130,45, 133,64, 142,78, 147,50, 148,79, 149,54, 171,16, Calculado analíticamente para C₂₄H₃₀N₂O₅S: C 62,86; H 6,59; N 6,11, Encontrado: C 62,77; H 6,62; N 6,13.

Los compuestos de la invención pueden ser usados en una manera análoga a los Ejemplos de Referencia siguientes.

Ejemplo de Referencia 2. Cromprimidos sólidos de 50 mg

15 Pueden prepararse comprimidos, que contienen, cada uno, 50 mg de (1S)-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanosulfonil-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-2,2-dimetil-propionamida, en la manera siguiente:

Constituyentes (para 1.000 comprimidos)

(1S)-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metanosulfonil -etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-2,2-dimetil-propionamida	50,0 g
lactosa	50,7 g
almidón de trigo	7,5 g
polietilenglicol 6000	5,0 g
talco	5,0 g
estearato de magnesio	1,8 g
agua desmineralizada	q.s.

20 Los ingredientes sólidos son forzados primero a través de un tamiz con una malla de 0,6 mm de ancho. A continuación se mezclan el ingrediente activo, la lactosa, el talco, el estearato de magnesio y la mitad del almidón. La otra mitad del almidón es suspendida en 40 mL de agua y esta suspensión es añadida a una solución hirviendo de polietilenglicol en 100 mL de agua. La pasta resultante es añadida a las sustancias pulverulentas y la mezcla es granulada, si es necesario, con adición de agua. El granulado es secado durante la noche a 35°C, es forzado a través de un tamiz con una malla de 1,2 mm de ancho, y es comprimido para formar comprimidos de aproximadamente 6 mm de diámetro, que son cóncavos en ambos lados.

25 Ejemplo de referencia 3. Comprimidos sólidos de 100 mg

Se preparan comprimidos que contienen, cada uno, 100 mg de (1S)-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanosulfonil-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-2,2-dimetil-propionamida, en la manera siguiente:

Constituyentes (para 1.000 comprimidos)

(1S)-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metanosulfonil -etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-2,2-dimetil-propionamida	100,0 g
lactosa	100,0 g
almidón de trigo	47,0 g
estearato de magnesio	3,0 g

30 Todos los ingredientes sólidos son forzados primero a través de un tamiz con una malla de 0,6 mm de ancho. A continuación se mezclan el ingrediente activo, la lactosa, el estearato de magnesio y la mitad del almidón. La otra mitad del almidón es suspendida en 40 mL de agua y esta suspensión es añadida a 100 mL de agua hirviendo. La pasta resultante es añadida a las sustancias pulverulentas y la mezcla es granulada, si es necesario, con adición de agua. El

granulado es secado durante la noche a 35°C, es forzado a través de un tamiz con una malla de 1,2 mm de ancho, y es comprimido para formar comprimidos de aproximadamente 6 mm de diámetro, que son cóncavos en ambos lados

Ejemplo de referencia 4. Comprimidos masticables de 75 mg

5 Pueden prepararse comprimidos masticables que contienen, cada uno, 75 mg de (1S)-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metanosulfoniletil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-2,2-dimetil-propionamida, en la manera siguiente:

Composición (para 1.000 comprimidos)

(1S)-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metanosulfonil -etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-2,2-dimetil-propionamida	75,0 g
manitol	230,0 g
lactosa	150,0 g
talco	21,0 g
glicina	12,5 g
acido esteárico	10,0 g
sacarina	1,5 g
solución de gelatina al 5%	q.s.

10 Todos los ingredientes sólidos son forzados primero a través de un tamiz con una malla de 0,25 mm de ancho. El manitol y la lactosa son mezclados, son granulados con la adición de la solución de gelatina, son forzados a través de un tamiz con una malla de 2 mm de ancho, son secados a 50°C y son forzados de nuevo a través de un tamiz con una malla de 1,7 mm de ancho (1S)-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metanosulfoniletil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-2,2-dimetil-propionamida, la glicina y la sacarina son mezclados cuidadosamente, el manitol, la lactosa granulada, el ácido esteárico y el talco son añadidos y toda la mezcla es mezclada concienzudamente y es comprimida para formar comprimidos de aproximadamente 10 mm de diámetro, que son cóncavos en ambos lados y tienen una ranura de rotura en el lado superior.

15 Ejemplo de referencia 5. Comprimidos de 10 mg

Pueden prepararse comprimidos que contienen, cada uno, 10 mg de (1S)-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanosulfonil-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-2,2-dimetil-propionamida, en la manera siguiente.

Composición (para 1.000 comprimidos)

(1S)-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metanosulfonil -etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-2,2-dimetil-propionamida	10,0 g
lactosa	328,5 g
almidón de maíz	17,5 g
polietilenglicol 6000	5,0 g
talco	25,0 g
estearato de magnesio	4,0 g
agua desmineralizada	q.s.

20 Los ingredientes sólidos son forzados primero a través de un tamiz con una malla de 0,6 mm de ancho. A continuación, se mezclan íntimamente el ingrediente activo, la lactosa, el talco, el estearato de magnesio y la mitad del almidón. La otra mitad del almidón es suspendida en 65 mL y esta suspensión es añadida a una solución hirviendo de polietilenglicol en 260 mL de agua. La pasta resultante es añadida a las sustancias pulverulentas y el conjunto completo es mezclado y es granulado, si es necesario, con adición de agua. El granulado es secado durante la noche a 35°C, es forzado a través de un tamiz con una malla de 1,2 mm de ancho, y es comprimido para formar comprimidos de aproximadamente 10 mm de diámetro, que son cóncavos en ambos lados y que tienen una ranura de rotura en el

25

lado superior.

Ejemplo de referencia 6. Cápsulas de gelatina de 100 mg

Pueden prepararse cápsulas rellenas de gelatina seca, que contienen, cada una, 100 mg de (1S)-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metanosulfonil-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-yl}-2,2-dimetil-propionamida, en la manera siguiente:

Composición (para 1.000 comprimidos)

(1S)-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metanosulfonil -etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-2,2-dimetil-propionamida	100,0 g
celulosa microcristalina	30,0 g
lauril sulfato de sodio	2,0 g
estearato de magnesio	8,0 g

5

El lauril sulfato de sodio es tamizado en (1S)-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanosulfonil-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-2,2-dimetil-propionamida a través de un tamiz con malla de 0,2 mm de ancho y los dos componentes son mezclados íntimamente durante 10 minutos. A continuación, se añade la celulosa microcristalina a través de un tamiz con malla de 0,9 mm de ancho y el conjunto completo es mezclado íntimamente de nuevo durante 10 minutos. Finalmente, el estearato de magnesio es añadido a través de un tamiz de 0,8 de ancho, después de mezclar durante 3 minutos adicionales, la mezcla es introducida en porciones de 140 mg cada una, en cápsulas rellenas de gelatina seca de tamaño 0 (alargadas).

10

Ejemplo de referencia 7. Solución inyectable

Puede prepararse una solución para infusión o inyección al 0,2%, por ejemplo, en la manera siguiente:

(1S)-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metanosulfonil -etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-2,2-dimetil-propionamida	5,0 g
cloruro de sodio	22,5 g
Tampón fosfato pH 7,4	300,0 g
agua desmineralizada	Hasta 2.500,0 mL

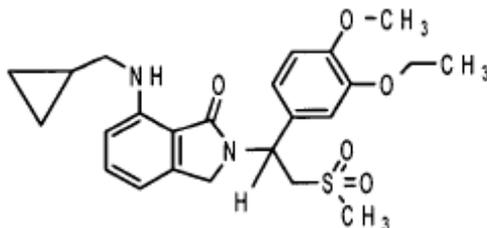
15

La (1S)-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metanosulfonil-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-2,2-dimetil-propionamida es disuelta en 1.000 mL de agua y es filtrada a través de un microfiltro. La solución tampón es añadida y el conjunto completo se completa hasta 2.500 mL con agua. Para preparar las formas de dosificación unitarias, porciones de 1,0 o 2,5 mL, cada una, son introducidas en ampollas de vidrio (que contienen, cada una, respectivamente, 2,0 o 5,0 mg de amida).

20

REIVINDICACIONES

1. Compuesto, o un estereoisómero, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es:



10 2. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1 y un excipiente o un portador farmacéuticamente aceptable.

3. Forma de dosificación que comprende un compuesto según la reivindicación 1, en el que la forma de dosificación es preparada, opcionalmente, para ser adecuada para una administración oral o parenteral.

4. Compuesto según la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento, la prevención o la gestión de angiogénesis no deseada.

15 5. Compuesto según la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento, la prevención o la gestión de cáncer.

6. Compuesto según la reivindicación 5, en el que el cáncer es un tumor sólido o un tumor transmitido en la sangre.

20 7. Compuesto según la reivindicación 5, en el que el cáncer es de piel, de nodo linfático, de mama, de cérvix, de útero, de tracto gastrointestinal, de pulmón, de ovario, de próstata, de colon, rectal, de boca, cerebral, de cabeza y cuello, de garganta, de testículos, de riñón, de páncreas, de hueso, de bazo, de hígado, de vejiga, de laringe o de las vías nasales.

25 8. Compuesto según la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento, la prevención o la gestión de una enfermedad o un trastorno, en el que la enfermedad o el trastorno es una enfermedad inflamatoria, enfermedad autoinmune, artritis, artritis reumatoide, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Crohn, úlceras aftosas, caquexia, enfermedad de huésped contra injerto, asma, síndrome de distrés respiratorio del adulto, inflamación de los pulmones, depresión, trastorno pulmonar obstructivo crónico, enfermedad intestinal inflamatoria, dermatitis atópica, psoriasis o síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

9. Compuesto según la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento, la prevención o la gestión de asma.

10. Compuesto según la reivindicación 9, que es preparado para ser administrado mediante un inhalador.

30 11. Compuesto según la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento, la prevención o la gestión de esclerosis múltiple.

12. Compuesto según la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento, la prevención o la gestión de enfermedad cardíaca.

13. Compuesto según la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento, la prevención o la gestión de síndrome de dolor regional complejo.

35 14. Compuesto según la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento, la prevención o la gestión de enfermedad mieloproliferativa.

15. Compuesto según la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento, la prevención o la gestión de síndrome mielodisplásico.

40 16. Compuesto según la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento, la prevención o la gestión de un trastorno nervioso central.

17. Compuesto según la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento, la prevención o la gestión de degeneración macular.

18. Compuesto según la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento, la prevención o la gestión de una enfermedad o un trastorno relacionado con el amianto.

19. Uso de un compuesto según la reivindicación 1, para la fabricación de un medicamento para tratar, prevenir o gestionar angiogénesis no deseada, cáncer, una enfermedad inflamatoria, enfermedad autoinmune, artritis, artritis reumatoide, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Crohn, úlceras aftosas, caquexia, enfermedad de huésped contra injerto, asma, síndrome de distrés respiratorio del adulto, inflamación de los pulmones, depresión, trastorno pulmonar obstructivo crónico, enfermedad intestinal inflamatoria, dermatitis atópica, psoriasis, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, asma, esclerosis múltiple, enfermedad cardíaca, síndrome de dolor regional complejo, una enfermedad mieloproliferativa, síndrome mielodisplásico, un trastorno nervioso central, degeneración macular o una enfermedad o un trastorno relacionado con el amianto.
- 5
20. Uso según la reivindicación 19, en el que el cáncer es un tumor sólido o un tumor transmitido en la sangre.
- 10
21. Uso según la reivindicación 19, en el que el cáncer es de piel, de nodo linfático, de mama, de cérvix, de útero, de tracto gastrointestinal, de pulmón, de ovario, de próstata, de colon, rectal, de boca, cerebral, de cabeza y cuello, de garganta, de testículos, de riñón, de páncreas, de hueso, de bazo, de hígado, de vejiga, de laringe o de las vías nasales.
- 15
22. Uso según la reivindicación 19, en el que el medicamento es para su uso en el tratamiento, la prevención o la gestión de asma, y en el que el medicamento está preparado para ser administrado mediante un inhalador.