



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 484**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04720480 .5**

96 Fecha de presentación : **12.03.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1606256**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.12.2005**

54 Título: **Compuestos de ácido N-alkil-hidroxámico-isoindolilo y sus usos farmacéuticos.**

30 Prioridad: **12.03.2003 US 454149 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.07.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.07.2011

73 Titular/es: **CELGENE CORPORATION**
86 Morris Avenue
Summit, New Jersey 07901, US

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

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 362 484 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 ácido *N*-alquil-hidroxiácido-isoindolilo y sus usos farmacéuticos

La presente invención reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de Estados Unidos N° 60/454.149, presentada el 12 de marzo de 2003, que se incorpora por referencia en su totalidad en el presente documento.

5 **1. Campo de la invención**

La invención incluye nuevos compuestos de ácido *N*-alquil-hidroxiácido-isoindolilo, composiciones farmacéuticas de estos compuestos y procedimientos de uso de estos compuestos y composiciones en mamíferos para el tratamiento, prevención y gestión de diversas enfermedades y trastornos, tales como enfermedades mediadas por la inhibición de la PDE4, asociadas con niveles anormales de TNF- α y/o mediadas por la inhibición de la MMP.

10 **2. Antecedentes de la invención****2.1. TNF- α**

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) es una citocina que se libera principalmente por fagocitos mononucleares e inflamatorios en respuesta a inmunoestimulantes. El TNF- α es capaz de potenciar la mayoría de procesos celulares, tales como la diferenciación, reclutamiento, proliferación y degradación proteolítica. A bajos niveles, el TNF- α confiere protección frente a agentes infecciosos, tumores y daños tisulares. Sin embargo, el TNF- α también desempeña un papel en muchas enfermedades. Cuando se administra a mamíferos tales como seres humanos, el TNF- α causa o agrava la inflamación, la fiebre, los efectos cardiovasculares, la hemorragia, la coagulación y las respuestas de fase aguda similares a las observadas durante infecciones agudas y estados de choque. La producción aumentada o desregulada de TNF- α se ha implicado en varias enfermedades y afecciones médicas, por ejemplo, cánceres tales como tumores sólidos y tumores sanguíneos; cardiopatías tales como insuficiencia cardiaca congestiva; y enfermedades víricas, genéticas, inflamatorias, alérgicas y autoinmunes.

El cáncer es una enfermedad particularmente devastadora, y aumentos en sangre de los niveles de TNF- α están implicados en el riesgo de y la propagación del cáncer. 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 barrera para la extravasación de células tumorales. Sin embargo, niveles aumentados de citocinas han demostrado aumentar sustancialmente la adhesión de células cancerosas al endotelio *in vitro*. Una explicación es que las citocinas, tales como TNF- α , estimulan la biosíntesis y la expresión de receptores de superficie celular denominados ELAM-1 (molécula de adhesión a leucocitos endoteliales). El ELAM-1 es un miembro de una familia de receptores de adhesión celular dependientes de calcio conocidos como LEC-CAM, que incluye LECAM-1 y GMP-140. Durante una respuesta inflamatoria, el ELAM-1 en células endoteliales funciona como un "receptor de direccionamiento" para leucocitos. Se demostró que el ELAM-1 en células endoteliales media la adhesión aumentada de células cancerosas de colon al endotelio tratado con citocinas (Rice y col., 1989, Science 246: 1303-1306).

Las enfermedades inflamatorias tales como artritis, afecciones artríticas relacionadas (por ejemplo, artrosis y artritis reumatoide), enfermedad inflamatoria del intestino, septicemia, psoriasis, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas y enfermedades pulmonares inflamatorias crónicas también son enfermedades prevalentes y problemáticas. El TNF- α desempeña 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 aumentada o desregulada de TNF- α se ha implicado en enfermedades autoinmunes víricas, genéticas, inflamatorias, alérgicas y autoinmunes. Los ejemplos de dichas enfermedades incluyen, pero sin limitación: VIH; hepatitis; síndrome de enfermedad respiratoria del adulto; enfermedades de la resorción ósea; enfermedades pulmonares obstructivas crónicas; enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas; dermatitis; fibrosis quística; choque séptico; septicemia; choque endotóxico; choque hemodinámico; síndrome septicémico; lesión de reperfusión post-isquémica; meningitis; psoriasis; enfermedad fibrótica; caquexia; enfermedad de injerto contra huésped (EICH); rechazo de injerto; enfermedad autoinmune; espondilitis reumatoide; afecciones artríticas tales como artritis reumatoide, espondilitis reumatoide y artrosis; osteoporosis; enfermedad inflamatoria del intestino; enfermedad de Crohn; colitis ulcerosa; esclerosis múltiple; lupus eritematoso sistémico; ENL en lepra; daños por radiación; asma; y lesión alveolar hiperóxica. Tracey y col., 1987, Nature 330: 662-664 y Hinshaw y col., 1990, Circ. Shock 30: 279-292 (choque endotóxico); Dezube y col., 1990, Lancet, 335: 662 (caquexia); Millar y col., 1989, Lancet 2: 712-714 y Ferrai-Baliviera y col., 1989, Arch. Surg. 124: 1400-1405 (síndrome de dificultad respiratoria del adulto); Bertolini y col., 1986, Nature 319: 516-518, Johnson y col., 1989, Endocrinology 124: 1424-1427, Holler y col., 1990, Blood 75: 1011-1016, y Grau y col., 1989, N. Engl. J. Med. 320: 1586-1591 (enfermedades de la resorción ósea); Pignet y col., 1990, Nature, 344: 245-247, Bissonnette y col., 1989, Inflammation 13: 329-339 y Baughman y col., 1990, J. Lab. Clin. Med. 115: 36-42 (enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas); Elliot y col., 1995, Int. J. Pharmac. 17: 141-145 (artritis reumatoide); von Dulleman y col., 1995, Gastroenterology 109:129-135 (enfermedad de Crohn); Duh y col., 1989, Proc. Nat. Acad. Sci. 86: 5974-5978, Poll y col., 1990, Proc. Nat. Acad. Sci. 87: 782-785, Monto y col., 1990, Blood 79: 2670, Clouse y col., 1989, J. Immunol. 142, 431-438, Poll y col., 1992, AIDSRes.

Hum. Retrovirus, 191-197, Poli y col. 1990, Proc. Natl. Acad. Sci. 87: 782-784, Folks y col., 1989, Proc. Nat. Acad. Sci. 86: 2365-2368 (VIH e infecciones oportunistas resultantes del VIH).

2.2 PDE4

5 El adenosín monofosfato 3',5'-cíclico (AMPC) también desempeña un papel en muchas enfermedades y afecciones, tales como, pero sin limitación, asma e inflamación (Lowe y Cheng, *Drugs of the Future*, 17(9), 799-807, 1992). Se ha demostrado que la elevación del AMPC en leucocitos inflamatorios inhibe su activación y la posterior liberación de mediadores inflamatorios, incluyendo TNF- α y factor nuclear κ B (NF- κ B). Niveles aumentados de AMPC también conducen a la relajación del músculo liso de las vías respiratorias.

10 Se cree que el mecanismo celular principal para la inactivación del AMPC es la degradación del AMPC por una familia de isoenzimas denominadas nucleótido fosfodiesterasas cíclicas (PDE) (Beavo y Reitsnyder, *Trends in Pharm.*, 11, 150-155, 1990). Hay doce miembros conocidos de la familia de PDE. Se reconoce que la inhibición de PDE tipo IV (PDE4) es particularmente eficaz tanto en la inhibición de la liberación mediada por inflamación como en la relajación del músculo liso de las vías respiratorias (Verghese, y col., *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 272 (3), 1313-1320, 1995). Por lo tanto, los compuestos que inhiben específicamente la PDE4 pueden
15 inhibir la inflamación y contribuir a la relajación del músculo liso de las vías respiratorias con un mínimo de efectos secundarios no deseados, tales como efectos cardiovasculares o antiplaquetarios.

La familia de PDE4 que es específica para AMPC es actualmente la de mayor tamaño y está compuesta por al menos 4 isozimas (a-d) y múltiples variantes de corte y empalme (Houslay, M. D. y col. en *Advances in Pharmacology* 44, eds. J. August y col., pág 225, 1998). Puede haber más de 20 isoformas de PDE4 expresadas en un patrón específico de célula regulado por varios promotores diferentes. Las patologías para las que se han buscado inhibidores selectivos de PDE4 incluyen: asma, dermatitis atópica, depresión, lesión por reperfusión, choque séptico, choque tóxico, choque endotóxico, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, diabetes autoinmune, diabetes insípida, demencia multiinfarto, SIDA, cáncer, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, isquemia cerebral, psoriasis, rechazo de aloinjerto, reestenosis, colitis ulcerosa, caquexia, malaria cerebral, rinoconjuntivitis alérgica, artrosis, artritis reumatoide, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquitis crónica, granuloma eosinofílico y encefalomiolitis autoinmune (Houslay y col., 1998). La PDE4 está presente en el cerebro y células inflamatorias principales y se han encontrado niveles anormalmente elevados en varias enfermedades incluyendo dermatitis atópica o eccema, asma y fiebre del heno entre otras (reference OHSU flyer and J. of Allergy and Clinical Immunology, 70: 452-457, 1982 por Grewe y col.). En individuos que padecen
20 enfermedades atópicas se encuentra una actividad elevada de PDE-4 en sus leucocitos mononucleares de sangre periférica, células T, mastocitos, neutrófilos y basófilos. Esta actividad de PDE aumentada disminuye los niveles de AMPC y da como resultado una degradación del control de AMPC en estas células. Esto da como resultado una respuesta inmune aumentada en la sangre y en los tejidos de los que se ven afectados.

Se ha descrito que algunos inhibidores de PDE4 tienen una actividad antiinflamatoria de amplio espectro con una actividad impresionante en modelos de asma, trastorno pulmonar obstructivo crónico (EPOC) y otros trastornos alérgicos tales como dermatitis atópica y fiebre del heno. Los inhibidores de PDE4 que se han usado incluyen teofilina, rolipram, denbufilina, ARIFLO, ROFLUMILAST, CDP 840 (un tri-aril etano) y CP80633 (una pirimidona). Se ha demostrado que los inhibidores de PDE4 influyen en las respuestas de eosinófilos, disminuyen la liberación de histamina por basófilos, disminuyen la síntesis de IgE, PGE₂, IL10 y disminuyen la producción de IL-4 estimulada por anti-CD3. De forma similar, se ha demostrado que los inhibidores de PDE4 bloquean las funciones de los neutrófilos. Los neutrófilos desempeñan un papel principal en el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y otros trastornos alérgicos. Se ha demostrado que los inhibidores de PDE4 inhiben la liberación de moléculas de adhesión, especies reactivas de oxígeno, interleucina (IL)-8 y elastasa de neutrófilos asociada con neutrófilos, que altera la arquitectura del pulmón y por lo tanto la función de las vías respiratorias. Los inhibidores de
40 PDE4 influyen en múltiples rutas funcionales, actúan sobre múltiples rutas inflamatorias e inmunes e influyen en la síntesis o 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 y col., "Type 4 Phosphodiesterase Inhibitors Have clinical and In vitro Anti-inflammatory Effects in Atopic Dermatitis," *Journal of Investigative Dermatology*, 1996, 107, págs 51-56).

50 Algunos de los inhibidores de PDE-4 de primera generación son eficaces para inhibir la actividad de PDE4 y aliviar varios de los problemas inflamatorios causados por la sobreexpresión de esta enzima. Sin embargo, su eficacia está limitada por efectos secundarios, particularmente cuando se usan por vía sistémica, tales como náuseas y vómitos. Huang y col., *Curr. Opin. In Chem. Biol.*, 2001, 5: 432-438. De hecho, todos los inhibidores de PDE4 desarrollados hasta la fecha han sido compuestos moleculares pequeños con efectos secundarios gastrointestinales y del sistema nervioso central, por ejemplo, cefalea, náuseas/vómitos y secreción gástrica.

2.3. MMP

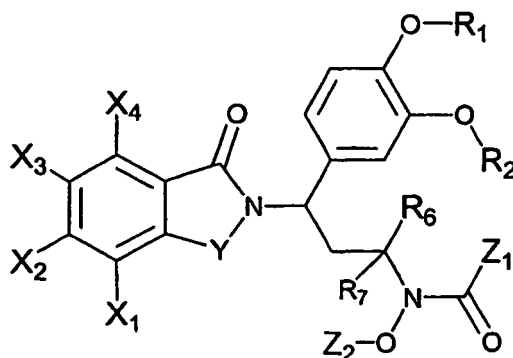
Las metaloproteinasas de la matriz (MMP) son una familia de proteasas (enzimas) implicadas en la degradación y remodelación de los tejidos conectivos. Una degradación excesiva de la matriz extracelular por MMP está implicada en la patogénesis de muchas enfermedades, incluyendo artritis reumatoide, artrosis, cáncer, esclerosis múltiple,

enfermedades de la resorción ósea (tales como osteoporosis), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, reestenosis, hemorragia cerebral asociada con ictus, enfermedad periodontal, angiogénesis aberrante, invasión y metástasis tumoral, ulceración gástrica y corneal, ulceración de la piel, enfermedad aneurismática y en complicaciones de la diabetes. La inhibición de MMP, por lo tanto, está reconocida como una buena diana para la intervención terapéutica de este tipo de enfermedades. Se han descrito muchos compuestos que tienen actividades de inhibición de MMP (R. A. Nigel y col., Current Opinion on Therapeutic Patents, Vol. 4, 7-16, (1994), R P. Beckett y col., Drug Discovery Today, Vol. 1, 16-26, (1996)). Sin embargo, la mayoría son derivados peptídicos basados en la secuencia de aminoácidos del sitio de escisión enzimática en la molécula de colágeno que constituye el sustrato de la MMP. Existe la necesidad de inhibidores moleculares pequeños de MMP.

3. Sumario de la invención

La presente invención proporciona compuestos que son útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por la inhibición de PDE4, así como enfermedades mediadas por TNF- α y MMP. La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y procedimientos de uso de los mismos para el tratamiento de una diversidad de enfermedades.

Una realización la presente invención abarca compuestos de fórmula (I):



en la que:

Y es -C(O)-, -CH₂-, -CH₂C(O)- o -SO₂-;

cada R₁ y R₂ es independientemente alquilo-C₁₋₈, CF₂H, CF₃, CH₂CHF₂, cicloalquilo o (alquil-C₁₋₈)cicloalquilo;

Z₁ es H, alquilo-C₁₋₆, NH₂, NR₃R₄ u OR₅;

Z₂ es H o C(O)R₅;

cada X₁, X₂, X₃ y X₄ es independientemente H, halógeno, NO₂, OR₃, CF₃, alquilo-C₁₋₆, (alquil-C₀₋₄)-(cicloalquil-C₃₋₆), (alquil-C₀₋₄)-N-(R₈R₉), (alquil-C₀₋₄)-NHC(O)-(R₈), (alquil-C₀₋₄)-NHC(O)CH(R₈)(R₉), (alquil-C₀₋₄)-NHC(O)N(R₈R₉), (alquil-C₀₋₄)-NHC(O)O(R₈), (alquil-C₀₋₄)-O-R₈, (alquil-C₀₋₄)-imidazolilo, (alquil-C₀₋₄)-pirrolilo, (alquil-C₀₋₄)-oxadiazolilo, (alquil-C₀₋₄)-triazolilo o (alquil-C₀₋₄)-heterociclo;

cada R₃, R₄ y R₅ es independientemente H, alquilo-C₁₋₆, O-alquilo-C₁₋₆, fenilo, bencilo o arilo;

cada R₆ y R₇ es independientemente H o alquilo-C₁₋₆;

cada R₈ y R₉ es independientemente H, alquilo-C₁₋₉, cicloalquilo-C₃₋₆, (alquil-C₁₋₆)-(cicloalquilo-C₃₋₆), (alquil-C₀₋₆)-N(R₄R₅), (alquil-C₁₋₆)-OR₅, fenilo, bencilo, arilo, piperidinilo, piperizinilo, pirolidinilo, morfolino o heterocicloalquilo-C₃₋₇; y

Otra realización de la invención incluye un procedimiento de modulación (por ejemplo, inhibición de la producción o disminución de los niveles) de PDE4 en un mamífero o en una célula de mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero o célula de mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de la invención (por ejemplo, un compuesto de fórmula I).

En otra realización, la invención incluye un procedimiento de modulación de la producción de, o disminución de los niveles de TNF- α en un mamífero o una célula de mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero o célula de mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

En otra realización más, la invención incluye un procedimiento de modulación de la producción, en particular inhibición o disminución de los niveles de MMP en un mamífero o célula de mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero o célula de mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

Otras realizaciones de la invención incluyen procedimientos de tratamiento, prevención y gestión de diversas enfermedades o trastornos, tales como, pero sin limitación: trastornos del sistema nervioso central (SNC), síndrome mielodisplásico (SMD) y síndromes relacionados; síndrome de dolor regional complejo (SDRC) y síndromes relacionados; cáncer y enfermedades relacionadas; degeneración macular (DM) y síndromes relacionados;

enfermedades mieloproliferativas (EMP) y síndromes relacionados; y enfermedades y trastornos relacionados con amianto.

Las composiciones farmacéuticas, modos de administración, formulaciones y procedimientos de uso de los compuestos anteriores en solitario o en combinación se describen en más detalle a continuación.

5 3.1. Abreviaturas y Definiciones

Las abreviaturas que se usan en el presente documento son convencionales, a menos que se indique otra cosa.

Los términos "tratar", "tratando" y "tratamiento", como se usan en el presente documento, contemplan una acción que se produce un paciente sufre del trastorno o enfermedad específica, que reduce la gravedad de la enfermedad o trastorno.

10 Como se usa en la presente memoria, a menos que se indique en contra, los términos "prevenir", "previniendo" y "gestión" contemplan una acción que sucede antes de que un paciente comience a sufrir de un trastorno o enfermedad específica, que inhibe o reduce la gravedad de la enfermedad o trastorno.

15 Como se usa en la presente memoria, y a menos que se indique otra cosa, los términos "gestinar", "gestionando" y "gestión" abarcan prevenir la recurrencia del trastorno o enfermedad específica en un paciente que ya ha padecido el trastorno o enfermedad y/o alargamiento del tiempo que un paciente ha sufrido la enfermedad o trastorno permanece en remisión. Las expresiones abarcan modular el umbral, desarrollo y/o duración de la enfermedad o trastorno o cambiar la forma en la que el paciente responde a la enfermedad o trastorno.

20 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto que se está administrando suficiente para prevenir el desarrollo o aliviar hasta cierto punto uno o más de los síntomas de la afección o enfermedad que se está tratando así como aliviar o erradicar la causa de la enfermedad por sí misma.

25 Como se usa en el presente documento, la expresión "trastorno o afección sensible a PDE4" o "mediado por la inhibición de PDE4" o "mediado por inhibición de PDE4" se refiere a un trastorno o afección que responde favorablemente a la modulación de la actividad de PDE4. Las respuestas favorables a la modulación de PDE4 incluyen el alivio o anulación de la enfermedad y/o y sus consiguientes síntomas, inhibición de la enfermedad, es decir, detención o reducción del desarrollo de la enfermedad o sus síntomas clínicos y retroceso de la enfermedad o sus síntomas clínicos. Una afección o enfermedad sensible a PDE4 puede ser completa o parcialmente sensible a la modulación de PDE4. Una afección o trastorno sensible a PDE4 puede estar asociada con la actividad inadecuada, por ejemplo, inferior o superior a la normal, de PDE4. La actividad funcional de PDE4 inadecuada puede aparecer como resultado de la expresión de PDE4 en células que normalmente no expresan PDE4, expresión disminuida de PDE4 (que conduce a, por ejemplo, enfermedades y trastornos metabólicos y lipídicos) o expresión de PDE4 aumentada. Una expresión o enfermedad sensible a PDE4 incluye una afección o enfermedad mediada por PDE4.

35 El término "alquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique otra cosa, una cadena lineal o ramificada, radical de hidrocarburo acíclico o cíclico, o combinación de los mismos, que puede estar totalmente saturada, mono- o poli- insaturada y puede incluir radicales di- y multi- valentes, que tienen el número de átomos de carbono designados (por ejemplo, C₀₋₁₀ significa de uno a diez carbonos, o no presente, es decir, C₀ significa que el resto no existe). Los ejemplos de radicales de hidrocarburo saturados incluyen grupos, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, ciclohexilo, (ciclohexil)metilo, ciclopropilmetilo, homólogos e isómeros de, por ejemplo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo y similares. Un grupo alquilo insaturado es uno que tiene uno o más dobles enlaces o triples enlaces. Los ejemplos de grupos alquilo insaturados incluyen vinilo, 2-propenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo), etinilo, 1- y 3-propinilo, 3-butinilo y los homólogos e isómeros más altos. El término "alquilo", a menos que se indique otra cosa, también pretende incluir aquellos derivados de alquilo definidos en más detalle a continuación como "heteroalquilo", "cicloalquilo" y "alquilenos". El término "alquilenos" por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente obtenido a partir de un alcano, como se ilustra por -CH₂CH₂CH₂CH₂-. Típicamente, un grupo alquilo tendrá de 1 a 24 átomos de carbono, prefiriéndose aquellos grupos que tienen 10 o menos átomos de carbono en la presente invención. Un "alquilo inferior" o "alquilenos inferior" es un grupo alquilenos o alquilo de cadena más corta, que tiene generalmente ocho o menos átomos de carbono.

50 El término "heteroalquilo", por sí mismo o junto con otro término, significa, a menos que se indique otra cosa, una cadena lineal o ramificada estable, radical hidrocarburo alicíclico o cíclico, o combinaciones de los mismos, que consiste en el número indicado de átomos de carbono y de uno a tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N, Si y S, y en el que los átomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente y el heteroátomo de nitrógeno puede cuaternizarse opcionalmente. El heteroátomo (los heteroátomos) O, N y S pueden situarse en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo. El heteroátomo Si puede situarse en cualquier posición de los grupos heteroalquilo, incluyendo la posición en la que el grupo alquilo se une al resto de la molécula. Los ejemplos incluyen -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, -CH=CH-O-CH₃, -Si(CH₃)₃, -CH₂-CH=IV-OCH₃ y -CH=CH-N(CH₃)-CH₃. Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, tales como, por ejemplo, -CH₂-NH-OCH₃ y -CH₂-O-Si(CH₃)₃. También se incluyen en el término "heteroalquilo" los radicales que se describen en mayor detalle a continuación como

"heteroalquileno" y "heterocicloalquilo". El término "heteroalquileno" por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente obtenido a partir de heteroalquilo, como se ilustra por $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$. Para grupos heteroalquileno, los heteroátomos pueden ocupar uno o ambos extremos de la cadena. Para grupos de enlace de alquileno y heteroalquileno, no se implica ninguna orientación de grupos enlazadores.

Las expresiones "cicloalquilo" y "heterocicloalquilo", por sí mismas o junto con otros términos, representan, a menos que se indique otra cosa, versiones cíclicas de "alquilo" y "heteroalquilo", respectivamente. Por lo tanto, Los términos "cicloalquilo" y "heterocicloalquilo" pretenden incluirse en los términos "alquilo" y "heteroalquilo", respectivamente. Además, el término "cicloalquilo C_{3-18} " se refiere a una cicloalquilo con 3 a 18 átomos de carbono. Además, para heterocicloalquilo, un heteroátomo puede ocupar la posición en la que el heterociclo está unido al resto de la molécula. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, cicloheptilo y similares. Los ejemplos de heterocicloalquilo incluyen 1-(1,2,5,6-tetrahidropiridilo), 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-morfolinilo, 3-morfolinilo, tetrahidrofurano-2-ilo, tetrahidrofurano-3-ilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo y similares.

Las expresiones "halo" o "halógeno", por sí mismos o como parte de otros sustituyente, significan, a menos que se indique otra cosa, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Además, términos tales como "haloalquilo", pretenden incluir alquilo sustituido con átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes, en un número que varía de uno a $(2m'+1)$, en el que m' es el número total de átomos de carbono en el grupo alquilo. Por ejemplo, el término "haloalquilo (C_1-C_4)" incluye trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo y similares. Por lo tanto, el término "haloalquilo" incluye monohaloalquilo (alquilo sustituido con un átomo de halógeno) y polihaloalquilo (alquilo sustituido con átomos de halógeno en un número que varía de dos a $(2m'+1)$ átomos de halógeno, en el que m' es el número total de átomos de carbono en el grupo alquilo). El término "perhaloalquilo" significa, a menos que se indique otra cosa, alquilo sustituido con $(2m'+1)$ átomos de halógeno, en el que m' es el número total de átomos de carbono en el grupo alquilo. Por ejemplo, el término "perhaloalquilo (C_1-C_4)" incluye trifluorometilo, pentacloroetilo, 1,1,1-trifluoro-2-bromo-2-cloroetilo y similares.

El término "arilo", usado solo o junto con otros términos (por ejemplo, ariloxi, ariltioxi, arilalquilo) significa, a menos que se indique otra cosa, un sustituyente aromático que puede ser un anillo sencillo o múltiples anillos (hasta tres anillos) que se condensan entre sí o se unen covalentemente. Los anillos pueden contener cada uno de cero a cuatro heteroátomos seleccionados entre N, O y S, en el que los átomos de nitrógeno y azufre se oxidan opcionalmente y el átomo de nitrógeno (los átomos de nitrógeno) se cuaterniza opcionalmente. Los grupos arilo que contienen heteroátomos pueden indicarse como "heteroarilo" y pueden unirse al resto de la molécula a través de un heteroátomo. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, oxadiazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-benzotiazolilo, purinilo, 2-bencimidazolilo, 5-indolilo, triazolilo, 1-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 3-quinolilo y 6-quinolilo. Se seleccionan sustituyentes para cada uno de los sistemas de anillo arilo indicados anteriormente se seleccionan entre el grupo de sustituyentes aceptables descritos a continuación.

El término "arilalquilo" incluye aquellos radicales en los que un grupo arilo se une a un grupo alquilo (por ejemplo, bencilo, fenetilo, piridilmetilo y similares) o un grupos heteroalquilo (por ejemplo, fenoximetilo, 2-piridiloximetilo, 3-(1-naftiloxi) propilo y similares).

Cada uno de los términos anteriores (por ejemplo, "alquilo", "heteroalquilo" y "arilo") incluye tanto formas sustituidas como sin sustituir del radical indicado. A continuación, se proporcionan sustituyentes preferidos para cada tipo de radical.

Los sustituyentes para los radicales alquilo y heteroalquilo (incluyendo incluidos los grupos que se indican frecuentemente como alquileno, alquenilo, heteroalquileno, heteroalquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo y heterocicloalquenilo) pueden ser una diversidad de grupos seleccionados entre: $-\text{OR}'$, $=\text{O}$, $=\text{NR}'$, $\text{N}-\text{OR}'$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{SR}'$, $-\text{halógeno}$, $-\text{SiR}'\text{R}''\text{R}'''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{CONR}'\text{R}''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{NR}''\text{R}'''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NR}'$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{CN}$ y $-\text{NO}_2$ en un número que varía de cero a $(2N+1)$, en el que N es el número total de átomos de carbono en dicho radical, y en el que cada R' , R'' y R''' se refieren independientemente a hidrógeno, alquilo (C_1-C_8) sin sustituir y grupos heteroalquilo, arilo sustituido, arilo sustituido con 1-3 halógenos, alquilo sin sustituir, alcoxi o tioalcoxi, o grupos arilalquilo (C_1-C_4). Cuando R' y R'' se unen el mismo átomo de nitrógeno, pueden combinarse con los átomos de carbono a los que están unidos con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 5-, 6- o 7 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S. Por ejemplo, $-\text{NR}'\text{R}''$ incluye 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo. De la descripción de sustituyentes anterior, un experto en la materia entenderá que el término "alquilo" incluye grupos alquilo sustituidos que incluyen haloalquilo (por ejemplo, $-\text{CF}_3$ y $-\text{CH}_2\text{CF}_3$) y acilo (por ejemplo, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ y $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_3$).

De forma análoga, se varían sustituyentes para los grupos arilo y pueden seleccionarse entre: $-\text{halógeno}$, $-\text{OR}'$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{SR}'$, $-\text{R}'$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{CONR}'\text{R}''$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$, $-\text{NR}'$ -

C(O)NR"R'", -NH-C(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R", -N₃, -CH(Ph)₂, fluoroalcoxi (C₁-C₄) y fluoroalquilo (C₁-C₄), en un número que varía de cero al número total de valencias abiertas en el sistema de anillo aromático; y en el que cada R', R" y R'" es hidrógeno, (C₁-C₈) y heteroalquilo, arilo sin sustituir, (arilo sin sustituir)-alquilo (C₁-C₄) o (arilo sin sustituir)oxi-alquilo (C₁-C₄).

- 5 Como se usa en la presente memoria, el término "heteroátomo" incluye oxígeno (O), nitrógeno (N) y azufre (S). En ciertas realizaciones, el término comprende además silicio (Si).

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales que se preparan con ácido y bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares que se encuentran en los compuestos descritos en el presente documento. Cuando compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, pueden obtenerse sales de adición de bases poniendo en contacto la forma neutral de dichos compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, tanto pura como en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables incluyen sales de sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico magnesio. Cuando compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente básicas, pueden obtenerse sales de adición de ácidos poniendo en contacto la forma neutral de dichos compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, tanto puro como en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen los obtenidos a partir de ácidos inorgánicos, tales como clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrógenocarbónico, fosfórico, monohidrogenfosfórico, dihidrógenofosfórico, sulfúrico, monohidrógenosulfúrico, ácido yodhídrico y fosfórico así como las sales obtenidas a partir de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos, tales como ácidos acético, propiónico, isobutírico, oxálico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico y metanosulfónico. También se incluyen sales de aminoácidos, tales como arginato y sales de ácidos orgánicos, tales como ácidos glucurónico y galactunórico. Véase, por ejemplo, Berge y col. (1977) J. Pharm. Sci. 66:1-19. Los compuestos específicos de la presente invención contienen de la presente invención tanto funcionalidades ácidas como básicas que permiten que los compuestos se conviertan tanto en sales de adición de ácidos como de bases.

Pueden regenerarse formas neutrales de algunos compuestos poniendo en contacto la sal con una base o ácido y aislando el compuesto precursor de manera convencional. El precursor de un compuesto puede ser diferente de sus diversas formas salinas en ciertas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares, pero las sales son típicamente equivalentes a la forma precursora del compuesto para los propósitos de la presente invención.

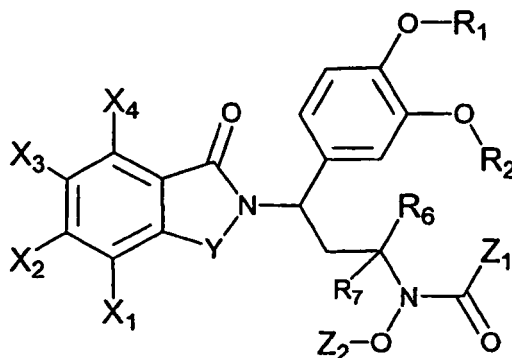
- 30 Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas sin solvatar así como en formas solvatadas, incluyendo formas hidrato. En general, las formas solvatadas son farmacológicamente equivalentes a las formas sin solvatar. Ciertos compuestos de la invención pueden existir en formas múltiples cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos que se contemplan en la presente invención, y se abarcan por la presente invención.
- 35 Ciertos compuestos de la presente invención poseen átomos de carbono asimétricos (ópticos o estereocentros) o dobles enlaces. Todos los racematos, enantiómeros, diastereómeros, isómeros geométricos y mezclas de los mismos pretenden incluirse por la presente invención.

Los compuestos de la invención también pueden contener proporciones innaturales de isótopos atómicos en una o más de los átomos que constituyen los compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden radiomarcarse con isótopos radioactivos, tales como tritio (³H), yodo-125 (¹²⁵I) y carbono-14 (¹⁴C). Los compuestos radiomarcados son útiles como agentes terapéuticos, por ejemplo, agentes terapéuticos contra el cáncer, reactivos de investigación, por ejemplo, reactivos de ensayo, y agentes de diagnósticos, por ejemplo, agentes formadores de imágenes *in vivo*. Todas las variaciones isotópica de los compuestos de la presente invención, tanto sí son radioactivas como si no, pretenden incluirse dentro del alcance de la presente invención dentro del alcance de la presente invención.

45 **4. Descripción detallada de la invención**

La invención incluye nuevos compuestos y composiciones de los mismos que pueden usarse para tratar, prevenir o gestionar enfermedades en mamíferos (por ejemplo, seres humanos). Los ejemplos de dichas enfermedades o trastornos incluyen, pero sin limitación, cáncer; enfermedades víricas, genéticas, inflamatorias, alérgicas y autoinmunes; e infecciones bacterianas. Los compuestos de la invención pueden usarse para tratar, prevenir o gestionar enfermedades causadas o agravadas por niveles excesivos, insuficientes o desregulados de PDE4, TNF-α o MMP. Los ejemplos más específicos incluyen, pero sin limitación: trastornos del sistema nervioso central (SNC); síndrome mielodisplásico (SMD) y síndromes relacionados; síndrome de dolor regional complejo (SDRC) y síndromes relacionados; cáncer y enfermedades relacionadas; degeneración macular (DM) y síndromes relacionados; enfermedades mieloproliferativas (EMP) y síndromes relacionados; y enfermedades o trastornos relacionados con el amianto.

La invención abarca compuestos de fórmula (I):



en la que:

- Y es -C(O)-, -CH₂-, -CH₂C(O)- o -SO₂-;
- 5 cada R₁ y R₂ es independientemente alquilo-C₁₋₈, CF₂H, CF₃, CH₂CHF₂, cicloalquilo o (alquil C₁₋₈)cicloalquilo;
- Z₁ es H, alquilo C₁₋₆, NH₂, NR₃R₄ u OR₅;
- Z₂ es H o C(O)R₅;
- 10 cada X₁, X₂, X₃ y X₄ es independientemente H, halógeno, NO₂, OR₃, CF₃, alquilo-C₁₋₆, (alquil-C₀₋₄)-(cicloalquil C₃₋₆), (alquil-C₀₋₄)-N-(R₈R₉), (alquil-C₀₋₄)-NHC(O)-(R₈), (alquil-C₀₋₄)-NHC(O)CH(R₈)(R₉), (alquil-C₀₋₄)-NHC(O)N(R₈R₉), (alquil-C₀₋₄)-NHC(O)O(R₈), (alquil-C₀₋₄)-O-R₈, (alquil-C₀₋₄)-imidazolilo, (alquil-C₀₋₄)-pirrolilo, (alquil-C₀₋₄)-oxadiazolilo, (alquil C₀₋₄)-triazolilo o (alquil-C₀₋₄)-heterociclo;
- 15 cada R₃, R₄ y R₅ es independientemente H, alquilo-C₁₋₆, O-alquilo-C₁₋₆, fenilo, bencilo o arilo;
- cada R₆ y R₇ es independientemente H o alquilo-C₁₋₆;
- cada R₈ y R₉ es independientemente H, alquilo-C₁₋₉, cicloalquilo-C₃₋₆, (alquil-C₁₋₆)-(cicloalquilo-C₃₋₆), (alquil-C₀₋₆)-N(R₄R₅), (alquil-C₁₋₆)-OR₅, fenilo, bencilo, arilo, piperidinilo, piperizinilo, pirolidinilo, morfolino o heterocicloalquilo C₃₋₇;
- y sales, solvatos, hidratos, estereoisómeros, clatratos o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización preferida, Y es -CH₂- o -C(O)-.

En otra realización preferida, Z₁ es H.

- 20 En otra realización preferida, Z₁ es H y R₆ es alquilo-C₁₋₆ y R₇ es H.

En otra realización preferida, Z₂ es H, -C(O)CH₃ o -C(O)CH₂CH₃,

En otra realización preferida, Z₂ es H, -C(O)CH₃ o -C(O)CH₂CH₃ y X₄ es NHC(O)R₅,

En otra realización preferida, Z₂ es H, -C(O)CH₃ o -C(O)CH₂CH₃ y R₁ CH₃ o CHF₂ y R₂ es alquilo-C₁₋₈.

En otra realización preferida, Z₂ es H.

- 25 En otra realización preferida más, R₁ es CH₃ o CF₂H.

En otra realización preferida más, R₂ es CH₂CH₃, CH₃, CF₂H, CH₂-ciclopropilo o ciclopentilo.

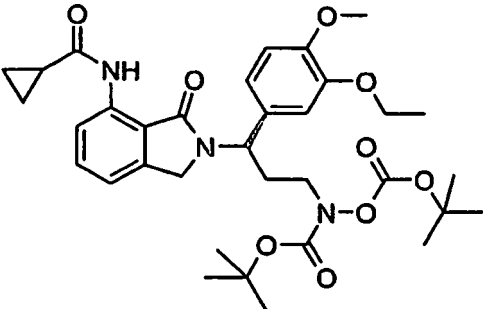
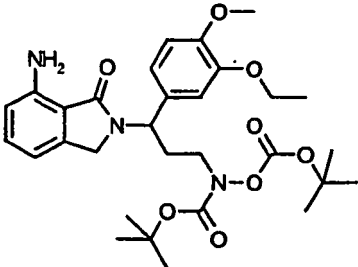
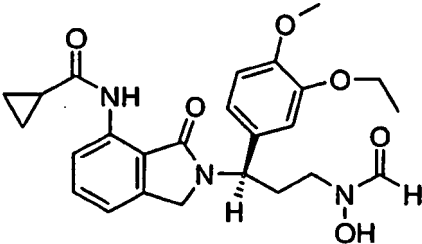
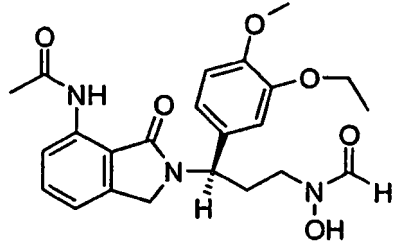
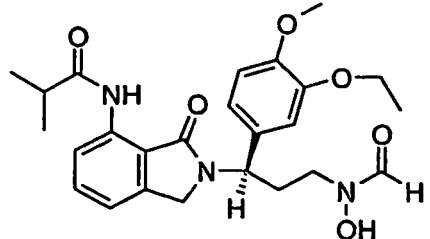
En otra realización preferida, R₆ y R₇ son ambos H o uno de R₆ y R₇ es H y el otro es CH₃.

En una realización preferida adicional, X₄ es NHC(O)R₄ y X₁ es H o halógeno.

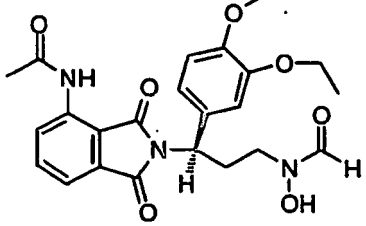
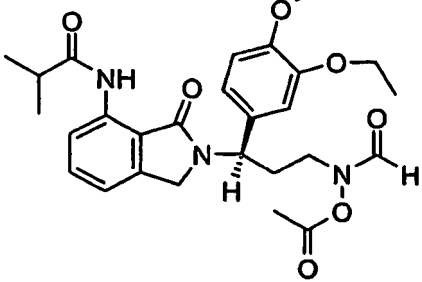
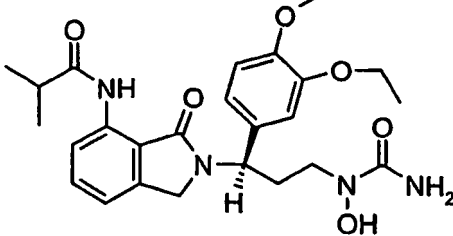
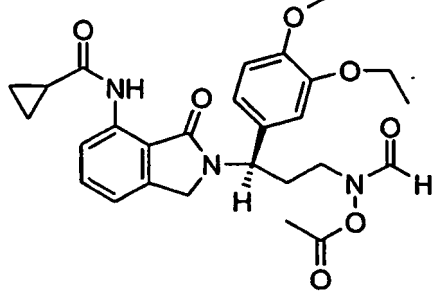
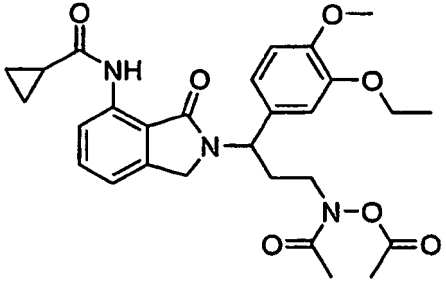
- 30 En otra realización preferida más de X₁, X₂, X₃ y X₄ es NHCOCH₂N(CH₃)₂, NHCON(CH₃)₂, NHCONH₂, NHCOCH₃, NHCOCH(R₈)N(R₈R₉) u OCH₃ y el resto son H.

Los compuestos ejemplares de la invención incluyen, pero sin limitación, los que se enumeran en la Tabla I dada a continuación:

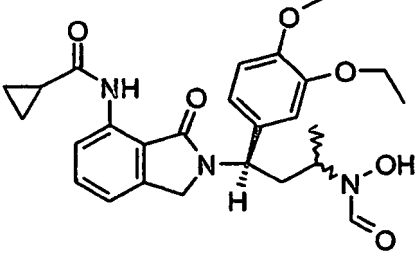
Tabla I

Ejemplo N°	Compuesto	Nombre
4		(tert-Butoxi)formiato de (3R)-(tert-butoxi)-N-{3-[7-(ciclopropilcarbonilamino)-1-oxoisindolin-2-il]-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)propil}carbonilamino
5		(tert-Butoxi)formiato de N-[3-(7-Amino-1-oxoisindolin-2-il)-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)propil](tert-butoxi)carbonilamino
7		{2-[1-(3-Etoxi-4-metoxi-fenil)-3-(N-formil-N-hidroxi-amino)-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-Isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropanocarboxílico
8		(1R)-N-{2-[1-(3-Etoxi-4-metoxi-fenil)-3-(N-formil-N-hidroxi-amino)-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-Isoindol-4-il}-acetamida
9		(1R)-N-{2-[1-(3-Etoxi-4-metoxi-fenil)-3-(N-formil-N-hidroxi-amino)-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-isobutiramida

(continúa)

Ejemplo N°	Compuesto	Nombre
10		(1R)-N-{2-[1-(3-Etoxi-4-metoxi-fenil)-3-(N-formil-N-hidroxi-amino)-propil]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-Isoindol-4-il}-acetamida
11		(1R)-N-{2-[3-(N-Acetoxi-N-formil-amino)-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-Isoindol-4-il}-Isobutiramida
12		(1R)-N-{2-[3-(N-Aminocarbonil-N-hidroxi-amino)-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-Isoindol-4-il}-isobutiramida
13		{2-[1-(3-Etoxi-4-metoxi-fenil)-3-(N-formil-N-hidroxi-amino)-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-Isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-Ciclopropanocarboxílico
14		Acetato (N-{3-[7-(ciclopropilcarbonilamino)-1-oxoisindolin-2-il]-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)propil}acetilamino)

(continúa)

Ejemplo Nº	Compuesto	Nombre
15		{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-3-(formil-hidroxi-amino)-butil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-Isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropanocarboxílico

5 Los compuestos de la invención existen generalmente en forma sólida y pueden recristalizarse de acuerdo con procedimientos bien conocidos que proporcionan cristales de alta pureza, preferentemente, en pureza superior al 95%, más preferentemente, en pureza mayor al 98%. Un intervalo de punto de fusión estrecho es frecuentemente una indicación de pureza. Por lo tanto, compuestos preferidos 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.

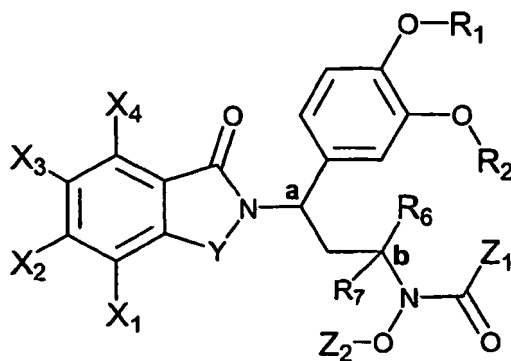
10 Diversos compuestos de la invención contienen uno o más centros quirales y pueden existir como formas racémicas, mezclas de enantiómeros o mezclas de diastereómeros. La presente invención abarca el uso de formas estereoisoméricamente puras de dichos compuestos, así como el uso de mezclas de dichas formas. Por ejemplo, pueden usarse mezclas que comprenden iguales o diferentes de los enantiómeros de unos compuestos particulares de la invención en procedimientos y composiciones de la invención. Estos isómeros pueden sintetizarse asimétricamente o resolverse usando técnicas convencionales, tales como columnas quirales o agentes de resolución quiral. Véase, por ejemplo, Jacques, J., y col., *Enantiomers. Racemates y Resolutions* (Wiley-Interscience, Nueva York, 1981); Wilen, S. H., y col., *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).

20 Los compuestos de la invención pueden contener uno o más centros quirales y/o dobles enlaces y, por lo tanto, existen en formas de estereoisómeros e isómeros geométricos. Las estructuras y porciones de estructuras químicas ilustradas en el presente documento abarcan todos sus enantiómeros y estereoisómeros, por ejemplo, tanto las formas estereoméricamente puras como mezclas estereoisoméricas.

25 Como se usa en la presente memoria, y a menos que se indique en contra, la expresión "estereoméricamente puro" o "enantioméricamente puro" se refiere a que un compuesto contiene un estereoisómero y está sustancialmente libre de su contra estereoisómero o enantiómero. Por ejemplo, un compuesto es estereoisoméricamente o enantioméricamente puro cuando el compuesto contiene 80%, 90% o 95% o más de un estereoisómero y 20%, 10% o 5% o menos del contra estereoisómero. En ciertos casos, un compuesto de la invención se considera ópticamente activo o enantioméricamente puro (es decir, sustancialmente libre de la forma RR o sustancialmente libre de la forma) con respecto al centro quiral cuando el compuesto tiene aproximadamente el 80% de ee (exceso enantiomérico) o superior, preferentemente, igual o superior al 90% de ee con respecto a un centro quiral particular, y más preferentemente 95% de ee con respecto a un centro quiral particular.

30 Como se usa en la presente memoria, y a menos que se indique en contra, el término "mezcla estereoisomérica" abarca mezcla racémicas así como mezclas enriquecidas estereoméricamente (por ejemplo, R/S = 30/70, 35/65, 40/60, 45/55, 55/45, 60/40, 65/35 y 70/30).

El compuesto de fórmula I tiene al menos un estereocentro, que se identifica a continuación como:



- Además, cuando R_6 no es igual que R_7 , los compuestos de fórmula I estereocentro adicional indicado como **b**. Además, los compuestos de fórmula I pueden tener estereocentros adicionales dependiendo de los sustituyentes particulares en diversas posiciones de la estructura. La presente invención abarca compuestos estereoisoméricamente puros de fórmula I, así como mezclas de aquellos compuestos (por ejemplo, mezclas racémicas y estereoméricamente puras)
- 5 En una realización, la invención abarca compuestos de fórmula I, en los que la configuración del estereocentro **a** es (S).
- 10 En otra realización, la invención abarca compuestos de fórmula I, en los que la configuración del estereocentro **a** es (R).
- En otra realización, la invención abarca compuestos de fórmula I, en los que R_6 y R_7 no son iguales, y la configuración del estereocentro **b** es (S).
- En otra realización, la invención abarca compuestos de fórmula I, en los que R_6 y R_7 no son iguales, y la configuración del estereocentro **b** es (R).
- 15 Cuando R_6 y R_7 no son iguales, los compuestos de fórmula I tienen al menos dos formas quirales, y por lo tanto pueden existir en formas diastereoméricamente puras. Como se usa en la presente memoria, en símbolos de dos letras que indican la configuración diastereomérica, la primera letra se refiere a la configuración del centro quiral **a**, y la segunda letra se refiere a la configuración del centro quiral **b**. Por ejemplo, la configuración RS, cuando se usan en conexión con compuestos de fórmula I, se refiere a una configuración en la que el centro quiral **a** es en R y el centro quiral **b** está en las configuraciones S.
- 20 En una realización relacionada, la invención abarca un isómero RR diastereoméricamente puro de un compuesto de fórmula I, sustancialmente libre de otros diastereómeros.
- En otra realización, la invención abarca un isómero RS diastereoméricamente puro de un compuesto de fórmula I, sustancialmente libre de otros diastereómeros.
- 25 En otra realización relacionada, la invención abarca un isómero SR diastereoméricamente puro de un compuesto de fórmula I, sustancialmente libre de otros diastereómeros.
- En otra realización más, la invención abarca un isómero SS diastereoméricamente puro de un compuesto de fórmula I, sustancialmente libre de otros diastereómeros.
- 30 Pueden resolverse mezclas enantioméricas y estereoisoméricas de los compuestos en sus estereoisómeros o enantiómeros de composición por procedimientos bien conocidos, tales como cromatografía de gases en fase quiral, cromatografía líquida de alto rendimiento en fase quiral, cristalizar el compuesto en forma de un complejo salino quiral o cristalizar el compuesto en un disolvente quiral. También pueden obtenerse enantiómeros y diastereómeros a partir de intermedios estereoméricamente o enantioméricamente puros, reactivos y catalizadores por procedimientos de síntesis asimétrica bien conocidos en la materia.
- 35 La invención incluye además profármacos de compuestos incluidos en la fórmula I. Como se usa en el presente documento, y a menos que se indique otra cosa, el término "profármaco" se refiere a un derivado de un compuesto que puede hidrolizar, oxidar o reaccionar de otro modo en condiciones biológicas (*in vitro* o *in vivo*) para proporcionar el compuesto. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero sin limitación, derivados de compuestos de la invención que comprenden restos biohidrolizables tales 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 restos $-NO$, $-NO_2$, $-ONO$ u $-ONO_2$. Pueden prepararse profármacos 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.
- 40

1995), y Design of Prodrugs (H. Bundgaard ed., Elsevier, Nueva York 1985).

Como se usan en el presente documento, y a menos que se indique otra cosa, las expresiones "amida biohidrolizable", "éster biohidrolizable", "carbamato biohidrolizable", "carbonato biohidrolizable", "ureido biohidrolizable", "fosfato biohidrolizable" se refieren a una amida, éster, carbamato, carbonato, ureido o fosfato, respectivamente, de 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 comienzo de la acción; o 2) es biológicamente inactivo pero se convierte *in vivo* en el compuesto biológicamente activo. Los ejemplos de ésteres biohidrolizables incluyen, pero sin limitación, ésteres de alquilo inferior, ésteres de aciloxialquilo inferior (tales como acetoximetilo, acetoxietilo, aminocarboniloximetilo, pivaloiloximetilo y ésteres de pivaloiloxietilo), ésteres de lactonilo (tales como ésteres ftalidílico y tioftalidílico), ésteres de alcoxiaciloxialquilo inferior (tales como ésteres de metoxicarboniloximetilo, etoxicarboniloxietilo e isopropoxicarboniloxietilo), ésteres de alcoxialquilo, ésteres de colina y ésteres de acilamino alquilo (tales como ésteres de acetamidometilo). Los ejemplos de amidas biohidrolizables incluyen, pero sin limitación, amidas de alquilo inferior, amidas de aminoácido, amidas de alcoxiacilo y amidas de alquilaminoalquilcarbonilo. Los ejemplos de carbamatos biohidrolizables incluyen, pero sin limitación, alquilaminas inferiores, etilendiaminas sustituidas, aminoácidos, hidroxialquilaminas, aminas heterocíclicas y heteroaromáticas y aminas de poliéter.

Los compuestos de la invención se definen en el presente documento por sus estructuras químicas y/o nombres químicos. Cuando se hace referencia a un compuesto mediante tanto una estructura química como un nombre químico, y la estructura química y nombre químico están en conflicto, se le concederá más peso a la estructura química.

Esta invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz o profilácticamente eficaz de uno o más compuestos de la invención y un vehículo o soporte farmacéuticamente aceptable. Un vehículo o soporte farmacéuticamente aceptable puede comprender un excipiente, diluyente o una mezcla de los mismos. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto de la invención que generará la respuesta biológica o médica en un mamífero que se está tratando por el veterinario o médico. La expresión "profilácticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto de la invención que evitará o inhibirá la afectación o mitigará la afectación de un mamífero con una afección médica que un veterinario o médico esté tratando de prevenir, inhibir o mitigar.

En otra realización, la invención incluye un procedimiento para inhibir la PD4 en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

En otra realización, la invención incluye un procedimiento de modulación de la producción o disminución de los niveles de TNF- α en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

En otra realización más, la invención incluye un procedimiento de inhibición de la MMP en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

En otra realización más, la invención incluye un procedimiento de tratamiento de la angiogénesis no deseada en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de la invención. Son bien conocidas en la técnica enfermedades asociadas con la angiogénesis.

Una realización separada de la invención incluye procedimientos de tratamiento, prevención o gestión del síndrome mielodisplásico (SMD), que comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero, clatrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo. El SMD se refiere a un grupo diverso de trastornos de células madres hematopoyéticas. El SMD está caracterizado por una médula celular con morfología y maduración alteradas (dismielopoyesis), citopenias en sangre periférica y un riesgo variable de progresión a leucemia aguda, dando como resultado una producción de células sanguíneas ineficaz. The Merck Manual 953 (17^a ed. 1999) y List y col., 1990, J. Clin. Oncol. 8: 1424.

Otra realización separada de la invención incluye procedimientos de tratamiento, prevención o gestión de la degeneración macular (DM), que comprenden administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento, prevención o gestión una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero, clatrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo. La DM se refiere a una enfermedad ocular que destruye la visión central por daños en la mácula.

Una realización separada de la invención incluye procedimientos de tratamiento, prevención o gestión de una enfermedad mieloproliferativa (EMP), que comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero, clatrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo. La Enfermedad Mieloproliferativa (EMP) se refiere a un grupo de trastornos caracterizados por anomalías clonales de las células madre hematopoyéticas Véase, por ejemplo, Current Medical Diagnosis & Treatment, págs. 499 (37^a ed., Tierney y col. ed, Appleton & Lange, 1998).

5 La invención también incluye un procedimiento de tratamiento, prevención o gestión del Síndrome de Dolor Regional Complejo (SDRC), que comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento, prevención o gestión una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero, clatrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, antes, durante o después de una cirugía o terapia física dirigida a reducir o evitar un síntoma de síndrome de dolor regional complejo en el paciente.

10 En otra realización, la presente invención incluye un procedimiento de tratamiento, prevención o gestión de un trastorno del sistema nervioso central (SNC), que comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento, prevención o gestión una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero, clatrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En otra realización, la presente invención incluye un procedimiento de tratamiento, prevención o gestión de una enfermedad o trastorno relacionado con amianto, que comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento, prevención o gestión una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero, clatrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo. La enfermedad o trastorno relacionado con amianto se refiere a una enfermedad o trastorno causado por una exposición al amianto.

20 La invención también incluye un procedimiento de tratamiento, prevención o gestión de una enfermedad de Parkinson o un trastorno relacionado, que comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento, prevención o gestión una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero, clatrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 En otra realización más, la invención incluye un procedimiento de tratamiento, prevención o gestión del cáncer en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. Los compuestos de la invención pueden usarse para tratar, prevenir o gestionar cualquier cáncer, por ejemplo, tumores sólidos y tumores sanguíneos. Los ejemplos específicos de cánceres que pueden tratarse, prevenirse o gestionarse mediante compuestos de la invención incluyen, pero sin limitación, cánceres de la piel, tales como melanoma; cáncer de ganglio linfático; de mama; de cuello uterino; de útero; de tracto gastrointestinal; de pulmón; de ovario; de próstata; de colon; de recto; de boca; de cerebro; de cabeza y cuello; de garganta; de testículos; de riñón; de páncreas; de hueso; de bazo; de hígado; de vejiga; de laringe; de fosas nasales; y cánceres relacionados con el SIDA. Los compuestos son particularmente útiles para tratar cánceres de la sangre y de la médula ósea, tales como mieloma múltiple y leucemias agudas y crónicas, por ejemplo, leucemias linfoblásticas, mielógenas, linfocíticas y mielocíticas. Los compuestos de la invención pueden usarse para tratar, prevenir o gestionar cualquier tumor primario o metastásico.

35 En otra realización más, la invención incluye procedimientos de tratamiento, prevención o gestión del cáncer en un mamífero, que comprenden administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención y otro agente terapéutico.

40 En otra realización más, la invención incluye un procedimiento de tratamiento, prevención o gestión de trastornos inflamatorios en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. Los compuestos de la invención son especialmente eficaces para tratar, prevenir o gestionar enfermedades inflamatorias relacionadas con la sobreexpresión de TNF- α incluyendo, pero sin limitación, afecciones artríticas, tales como artritis reumatoide y artrosis; espondilitis reumatoide; psoriasis; lesión de perfusión post-isquémica; enfermedad inflamatoria del intestino; y enfermedad pulmonar inflamatoria crónica.

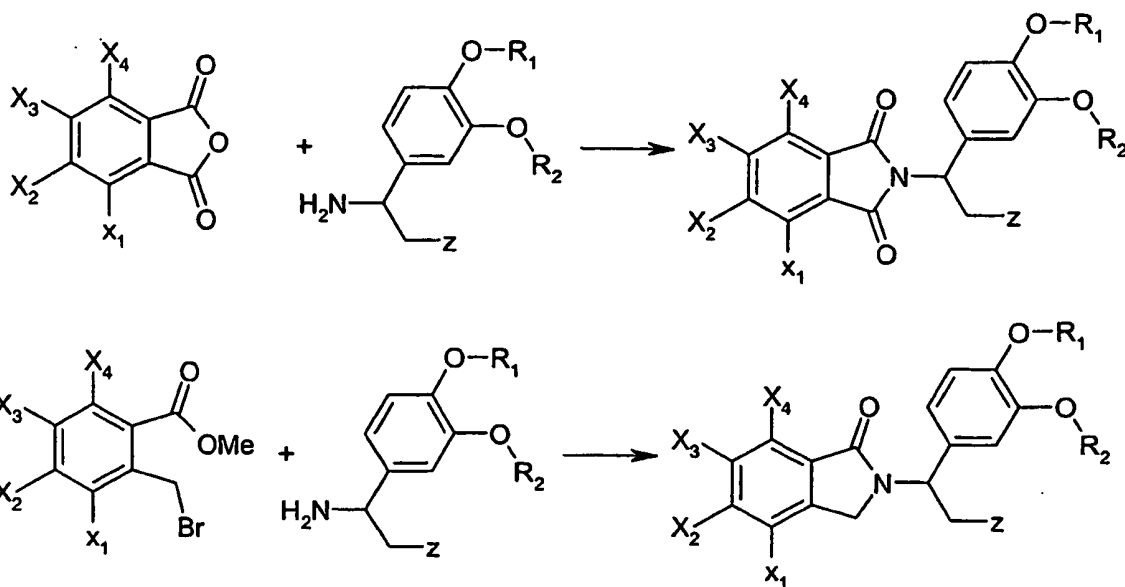
45 En todavía otra realización más, la invención incluye procedimientos de tratamiento, prevención o gestión de trastornos inflamatorios en un mamífero, que comprenden administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención y otro agente antiinflamatorio.

50 En una realización adicional, la invención incluye un procedimiento de tratamiento, prevención o gestión de una cardiopatía en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden usarse para tratar, prevenir o gestionar la insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomiopatía, edema pulmonar, choque séptico mediado por endotoxina, miocarditis viral aguda, rechazo de aloinjerto cardíaco e infarto de miocardio.

En una realización adicional, la invención incluye un procedimiento de tratamiento, prevención o gestión de la osteoporosis en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

55 En una realización adicional, la invención incluye procedimientos de tratamiento, prevención o gestión de enfermedades víricas, genéticas, alérgicas y autoinmunes. Por ejemplo, los compuestos son útiles para tratar, prevenir o gestionar enfermedades incluyendo, pero sin limitación, VIH, hepatitis, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, enfermedades de la resorción ósea, enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas, dermatitis, fibrosis quística, choque séptico, septicemia, choque endotóxico, choque hemodinámico, síndrome septicémico, lesión de

- 5 reperusión post-isquémica, meningitis, psoriasis, enfermedad fibrótica, caquexia, enfermedad de injerto contra huésped, rechazo de injerto, enfermedad autoinmune, espondilitis reumatoide, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria del intestino, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, ENL en lepra, daños por radiación, cáncer, asma o lesión alveolar hiperóxica en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.
- En otra realización más, la invención incluye un procedimiento de tratamiento, prevención o gestión de la malaria, de una infección micobacteriana o una infección oportunista resultante del VIH en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.
- 10 En todavía otra realización más, la invención se refiere a tratar, prevenir o gestionar mamíferos que tienen más de una de las afecciones que pueden tratarse mediante un compuesto de la invención.
- En las realizaciones anteriores, es preferible que el mamífero esté en necesidad de tratamiento o prevención, es decir, que el mamífero esté realmente padeciendo una afección médica o en riesgo de padecer una afección médica para la que el compuesto de la invención puede proporcionar tratamiento o prevención. Sin embargo, los compuestos de la invención también pueden administrarse a animales de ensayo que no requieran necesariamente dicho tratamiento o prevención.
- 15 En una realización adicional, la invención incluye un procedimiento de modulación de la producción, preferentemente inhibición o disminución de los niveles de PD4 en un tejido o célula de mamífero, que comprende poner en contacto una cantidad eficaz de un compuesto de la invención con dicho tejido o célula de mamífero.
- En una realización adicional, la invención incluye un procedimiento de modulación de la producción o disminución de los niveles de TNF- α en un tejido o célula de mamífero, que comprende poner en contacto una cantidad eficaz de un compuesto de la invención con dicho tejido o célula de mamífero.
- 20 En otra realización más, la invención incluye un procedimiento de modulación de la producción o disminución de los niveles de MMP en una célula o tejido de mamífero, que comprende poner en contacto una cantidad eficaz de un compuesto de la invención con dicha célula o tejido de mamífero.
- 25 En estas realizaciones la expresión "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto que inducirá la respuesta biológica buscada por el investigador, veterinario, médico o clínico. Debería entenderse que la célula puede estar en un cultivo celular o en un cultivo tisular (*in vitro*) o en un organismo (*in vivo*), incluyendo un ser humano.
- La presente invención puede entenderse por referencia a la descripción detallada y a los ejemplos que están destinados a ejemplificar realizaciones no limitantes de la invención.
- 30 **4.1 Preparación de los Compuestos**
- Los compuestos pueden prepararse usando procedimientos que se conocen en general para la preparación de imidas y 2,3-dihidro-1H-isoindolinonas. Sin embargo, la presente invención también se refiere a una mejora en la formación de los compuestos finales, como se analiza a continuación en más detalle.
- 35 Por lo tanto, se deja que reaccionen una *N*-alcoxicarbonilimida y una amina en presencia de una base tal como carbonato de sodio o bicarbonato de sodio, sustancialmente como se describe por Shealy y col., Chem. & Ind., (1965) 1030-1031) y Shealy y col., J. Pharm. Sci. 57, 757-764 (1968) para dar la imida *N*-sustituida. Como alternativa, un anhídrido de ácido cíclico puede hacerse reaccionar con una amina apropiada para formar una imida. La formación de una imida cíclica también puede lograrse calentando a reflujo una solución de una monoamida de ácido dicarboxílico apropiadamente sustituida en tetrahidrofurano anhídrido con *N,N'*-carbonildiimidazol. Además,
- 40 puede hacerse reaccionar un éster de 2-bromometil-benzoico con una amina apropiada para formar una 2,3-dihidro-1H-isoindolinona como se muestra a continuación.



Otros procedimientos de formación se describen en la Patente de Estados Unidos N° 5.605.914 y en la Publicación Internacional N° WO 01/34606 A1, que se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

4.2. Composiciones farmacéuticas

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

Una realización proporciona los presentes compuestos combinados con un excipiente farmacéuticamente aceptable tal como solución salina estéril, soluciones de metilcelulosa, soluciones de detergente u otro medio, agua, aceite, gelatina, aceites, etc. Los compuestos o composiciones pueden administrarse en solitario o en combinación con cualquier vehículo, diluyente, etc. conveniente, y dicha administración puede proporcionarse en dosificaciones individuales o múltiples. Las composiciones son estériles, particularmente cuando se usan para administración parenteral. Sin embargo, las formas de dosificación unitaria orales no tienen que ser estériles. Los vehículos útiles incluyen sólidos solubles en agua e insolubles en agua, ácidos grasos, micelas, micelas inversas, liposomas y medios líquidos o semisólidos, incluyendo soluciones acuosas y disolventes orgánicos no tóxicos. Todas las formulaciones anteriores pueden tratarse con ultrasonidos, agitarse, mezclarse, mezclarse a alta cizalla, calentarse, triturarse, molerse, aerosolizarse, pulverizarse, liofilizarse, etc., para formar composiciones farmacéuticamente aceptables.

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

En polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido, que está en una mezcla con el componente activo finamente dividido. En comprimidos, el componente activo se mezcla con el vehículo que tiene las propiedades de unión necesarias en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y tamaño deseados.

Los polvos y comprimidos contienen preferentemente del 5% o 10% al 70% del compuesto activo. Son vehículos adecuados carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares. El término "preparación" pretende incluir la formulación del compuesto activo con material encapsulante como un vehículo que proporciona una cápsula en la que el compuesto activo, con o sin otros vehículos, está rodeado por un vehículo, que por lo tanto está asociado con el mismo. De forma similar, se incluyen obleas y grageas. Los comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, obleas y grageas pueden usarse como formas de dosificación sólidas adecuadas para administración oral.

Para preparar supositorios, una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao, se mezcla primero y el componente activo se dispersa homogéneamente en el mismo, como por agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte después en moldes convenientemente dimensionados, se deja enfriar y, por lo tanto, solidificar.

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

5 Pueden prepararse soluciones acuosas adecuadas para uso oral disolviendo el componente activo en agua y añadiendo colorantes, aromas, estabilizantes y agentes espesantes adecuados según se desee. Pueden prepararse suspensiones acuosas adecuadas para uso oral dispersando el componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión bien conocidos.

10 También se incluyen preparaciones en forma sólida que están destinadas a convertirse, poco antes del 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 naturales y artificiales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes y similares.

15 La preparación farmacéutica está preferentemente en forma de dosificación unitaria. En tal forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades de preparación discretas, tales como comprimidos envasados, cápsulas y polvos en viales o ampollas. Además, la forma de dosificación unitaria puede ser propiamente una cápsula, comprimido, oblea o gragea, o puede ser el número apropiado de cualquiera de estas en forma envasada.

20 La cantidad de componente activo en una preparación de dosis unitaria puede variarse o ajustarse de 0,1 mg a 1000 mg, preferentemente de 1,0 mg a 100 mg, de acuerdo con la aplicación particular y la potencia del componente activo. Si se desea, la composición también puede contener otros agentes terapéuticos compatibles.

25 Las composiciones farmacéuticas y procedimientos de la presente invención pueden comprender además otros compuestos terapéuticamente activos, como se señala en el presente documento, útiles en el tratamiento de trastornos metabólicos, enfermedades cardiovasculares, afecciones inflamatorias o enfermedades neoplásicas y patologías asociadas con las mismas (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 se administran.

4.3. Procedimientos de uso

30 De acuerdo con la invención, se administra un compuesto o composición de la invención a un mamífero, preferentemente un ser humano, con o en riesgo de padecer una enfermedad o afección médica, por ejemplo, cáncer, tal como tumores sólidos y tumores transportados por la sangre. Los ejemplos específicos de cánceres que pueden tratarse, prevenirse o gestionarse administrando compuestos de la invención incluyen, pero sin limitación, cánceres de piel, tales como melanoma; cáncer de ganglio linfático; de mama; de cuello uterino; de útero; de tracto gastrointestinal; de pulmón; de ovario; de próstata; de colon; de recto; de boca; de cerebro; de cabeza y cuello; de garganta; de testículos; de riñón; de páncreas; de hueso; de bazo; de hígado; de vejiga; de laringe; de fosas nasales; y cánceres relacionados con el SIDA. Los compuestos son particularmente útiles para tratar cánceres de la sangre y de la médula ósea, tales como mieloma múltiple y leucemias agudas y crónicas, por ejemplo, leucemias linfoblásticas, mielógenas, linfocíticas y mielocíticas.

40 Otros cánceres específicos incluyen, pero sin limitación, tumor maligno avanzado, amiloidosis, neuroblastoma, meningioma, hemangiopericitoma, metástasis cerebral múltiple, glioblastoma multiforme, glioblastoma, glioma de tronco encefálico, tumor cerebral maligno de mal pronóstico, glioma maligno, glioma maligno recurrente, astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma anaplásico, tumor neuroendocrino, adenocarcinoma rectal, cáncer colorectal Dukes C & D, carcinoma colorrectal no resecable, carcinoma hepatocelular metastásico, sarcoma de Kaposi, leucemia mieloblástica aguda según carotipo, 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 metastásico (melanoma localizado, incluyendo, pero sin limitación, melanoma ocular), mesotelioma maligno, síndrome de mesotelioma con efusión pleural maligna, carcinoma peritoneal, carcinoma seroso papilar, sarcoma ginecológico, sarcoma de tejido blando, esclerodermia, vasculitis cutánea, histiocitosis de células de Langerhans, leiomioma, fibrodisplasia osificante progresiva, cáncer de próstata refractario a hormonas, sarcoma de tejido blando de alto riesgo resecado, carcinoma hepatocelular no resecable, macroglobulinemia de Waldenstrom, mieloma quiescente, mieloma indolente, cáncer de trompas de Falopio, cáncer de próstata independiente de andrógenos, cáncer de próstata no metastásico de fase IV dependiente de andrógenos, cáncer de próstata insensible a hormonas, cáncer de próstata insensible a quimioterapia, carcinoma tiroideo papilar, carcinoma tiroideo folicular, carcinoma tiroideo medular y leiomioma. En una realización específica, el cáncer es metastásico. En otra realización, el cáncer es refractario o resistente a quimioterapia o radiación; en particular, refractario a talidomida.

Los compuestos de la invención también son útiles para tratar, prevenir o gestionar cardiopatías, tales como insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomiopatía, edema pulmonar, choque séptico mediado por endotoxina,

miocarditis vírica aguda, rechazo de aloinjerto cardiaco e infarto de miocardio.

Los compuestos de la invención también pueden usarse para tratar, prevenir o gestionar enfermedades víricas, genéticas, inflamatorias, alérgicas y autoinmunes. Por ejemplo, los compuestos son útiles para tratar, prevenir o gestionar enfermedades incluyendo, pero sin limitación, VIH; hepatitis; síndrome de dificultad respiratoria del adulto; enfermedad de la resorción ósea; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas; dermatitis; fibrosis quística; choque séptico; septicemia; choque endotóxico; choque hemodinámico; síndrome septicémico; lesión por reperfusión post-isquémica; meningitis; psoriasis; enfermedad fibrótica; caquexia; rechazo de injerto; enfermedad autoinmune; espondilitis reumatoide; afecciones artríticas tales como artritis reumatoide y artrosis; osteoporosis, enfermedad de Crohn; colitis ulcerosa; enfermedad inflamatoria del intestino; esclerosis múltiple; lupus eritematoso sistémico; ENL en lepra; daños por radiación; asma; y lesión alveolar hiperóxica.

Los compuestos de la invención también son útiles para tratar, prevenir o gestionar infecciones bacterianas que incluyen, pero sin limitación, malaria, infección micobacteriana e infecciones oportunistas resultantes del VIH.

Otra realización de la invención incluye procedimientos de tratamiento, gestión o prevención de enfermedades y trastornos asociados con, o caracterizados por, una angiogénesis no deseada, que comprenden administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento, gestión o prevención una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz de un compuesto inmunomodulador de la invención, o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero, clatrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los ejemplos de enfermedades y trastornos asociados con, o caracterizadas por, una angiogénesis no deseada incluyen, pero sin limitación, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades víricas, enfermedades genéticas, enfermedades alérgicas, enfermedades bacterianas, enfermedades neovasculares oculares, enfermedades neovasculares coroidales, enfermedades neovasculares de la retina y rubeosis (neovascularización del ángulo), que están mediadas por una angiogénesis no deseada o descontrolada.

Otros ejemplos incluyen, pero sin limitación, retinopatía diabética, retinopatía de prematuridad, rechazo de injerto corneal, glaucoma neovascular, fibroplasia retrolenticular, vitreoretinopatía proliferativa, tracoma, miopía, fositas ópticas, queratoconjuntivitis epidémica, queratitis atópica, queratitis límbica superior, pterigión, queratitis seca, Sjogren, acné rosáceo, flictenulosis, sífilis, degeneración lipídica, úlcera bacteriana, úlcera fúngica, infección por herpes simple, infección por herpes zóster, infección protozoaria, sarcoma de Kaposi, úlcera de Mooren, degeneración marginal de Terrien, queratolisis marginal, artritis reumatoide, lupus sistémico, poliarteritis, traumatismo, sarcoidosis de Wegener, escleritis, enfermedad de Stevens Jonhson, queratotomía radial penfigoide, anemia falciforme, sarcoide, pseudoxantoma elástico, enfermedad de Paget, oclusión venosa, oclusión arterial, enfermedad obstructiva de la carótida, uveítis crónica, vitritis crónica, enfermedad de Lyme, enfermedad de Eale, enfermedad de Bechet, retinitis, coroiditis, supuesta histoplasmosis ocular, enfermedad de Best, enfermedad de Stargart, pars planitis, desprendimiento de retina crónico, síndromes de hiperviscosidad, toxoplasmosis, rubeosis, sarcoidosis, esclerosis, soriatis, psoriasis, colangitis esclerosante primaria, proctitis, cirrosis biliar primaria, fibrosis pulmonar idiopática, hepatitis alcohólica, endotoxemia, síndrome de choque tóxico, artrosis, replicación retroviral, desgaste, meningitis, fibrosis inducida por sílice, fibrosis inducida por amianto, hipercalcemia asociada a tumor maligno, ictus, choque circulatorio, periodontitis, gingivitis, anemia macrocítica, anemia refractaria, síndrome 5q y trastorno veterinario causado por virus de la inmunodeficiencia felina, virus de la anemia infecciosa equina, virus de la artritis caprina, virus visna, virus maedi o lentivirus.

En cierta realización de la invención, las enfermedades específicas no incluyen insuficiencia cardiaca congestiva, cardiomiopatía, edema pulmonar, choque séptico mediado por endotoxina, miocarditis viral aguda, rechazo de aloinjerto cardiaco, infarto de miocardio, VIH, hepatitis, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, enfermedad de la resorción ósea, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, dermatitis, fibrosis quística, choque séptico, septicemia, choque endotóxico, choque hemodinámico, síndrome septicémico, lesión de reperfusión post-isquémica, meningitis, psoriasis, enfermedad fibrótica, caquexia, rechazo de injerto, espondilitis reumatoide, osteoporosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria del intestino, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, eritema nodoso leproso en lepra, daños por radiación, asma, lesión alveolar hiperóxica, malaria e infección micobacteriana.

Los compuestos de la invención también son útiles para prevenir cardiopatías, tales como insuficiencia cardiaca congestiva, cardiomiopatía, edema pulmonar, choque séptico mediado por endotoxinas, miocarditis viral aguda, rechazo de aloinjerto cardiaco e infarto de miocardio.

Los compuestos de la invención también son útiles para tratar, prevenir o gestionar el SMD y síndromes relacionados, tales como, pero sin limitación, anemia refractaria (AR), AR con sideroblastos en anillo (ARSA), AR con exceso de blastos (AREB), AREB en transformación (AREB-T), leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) y síntomas tales como anemia, trombocitopenia, neutropenia, citopenias, bicitopenia (dos líneas celulares deficientes) y pancitopenia (tres líneas celular deficientes).

Los compuestos de la invención también son útiles para tratar, prevenir o gestionar el SDRC y síndromes

relacionados. Como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique otra cosa, el término “SDRC” se refiere a un trastorno de dolor crónico caracterizado por uno o más de los siguientes: dolor, ya sea espontáneo o provocado, incluyendo alodinia (respuesta dolorosa a un estímulo que habitualmente no es doloroso) e hiperalgesia (respuesta exagerada a un estímulo que habitualmente solo es levemente doloroso); dolor que es desproporcionado respecto al acontecimiento que lo incita (por ejemplo, años de dolor grave después de una torcedura de tobillo); dolor regional que no se limita a una sola distribución nerviosa periférica; y desregulación autónoma (por ejemplo, edema, alteración en el flujo sanguíneo e hiperhidrosis) asociada con cambios tróficos de la piel (anomalías en el crecimiento del pelo y las uñas y ulceración cutánea). A menos que se indique otra cosa, las expresiones “síndrome de dolor regional complejo”, “SDRC” y “SDRC y síndromes relacionados” incluyen: tipo I, incluyendo la afección conocida como distrofia simpática refleja (DSR), que aparece después de un acontecimiento nocivo inicial distinto de una lesión nerviosa; tipo II, que incluye la afección conocida como causalgia, que aparece después de una lesión nerviosa; fase aguda (habitualmente fase hipertérmica de 2-3 meses); fase distrófica (que muestra inestabilidad vasomotora durante varios meses); fase atrófica (habitualmente extremidad fría con cambios atróficos); distrofia neurovascular refleja, distrofia refleja; síndrome de dolor mantenido simpático; atrofia ósea de Sudeck; algoneurodistrofia; síndrome de hombro-mano; distrofia postraumática; neuralgia trigeminal; neuralgia post-herpética; dolor relacionado con cáncer; dolor por miembro fantasma; fibromialgia; síndrome de fatiga crónica; radiculopatía; y otras afecciones neuropáticas dolorosas, por ejemplo, neuropatía diabética, sífilítica o afección neuropática dolorosa inducida yatrogénicamente a partir de fármacos tales como vincristina, velcade y talidomida.

Los compuestos de la invención son útiles para tratar, prevenir o gestionar todos los tipos de SDRC y síndromes relacionados, incluyendo, pero sin limitación, los denominados SDRC tipo I, SDRC tipo II, distrofia simpática refleja (DSR), distrofia neurovascular refleja, distrofia refleja, síndrome de dolor mantenido por el simpático, causalgia, atrofia ósea de Sudeck, algoneurodistrofia, síndrome de hombro-mano, distrofia postraumática, neuralgia trigeminal, neuralgia post-herpética, dolor relacionado con cáncer, dolor por miembro fantasma, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, dolor posoperatorio, dolor por lesión de médula espinal, dolor post-ictus central, radiculopatía y otras afecciones neuropáticas dolorosas, por ejemplo, neuropatía diabética.

Los compuestos de la invención también son útiles para tratar, prevenir y gestionar la DM y síndromes relacionados, tales como, pero sin limitación, DM atrófica (seca), DM exudativa (húmeda), maculopatía relacionada con la edad (MRE), neovascularización coroidea (MNVC), desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina (DEP) y atrofia del epitelio pigmentario de la retina (EPR).

Como se usa en el presente documento, la expresión degeneración macular (DM) incluye todas las formas de enfermedades degenerativas maculares independientemente de la edad del paciente, aunque algunas enfermedades degenerativas maculares son más comunes en ciertos grupos de edad. Estas incluyen, pero sin limitación, enfermedad de Best o viteliforme (más común en pacientes por debajo de aproximadamente 7 años de edad); enfermedad de Stargardt, distrofia macular juvenil o fondo flavimaculado (más común en pacientes entre aproximadamente 5 y aproximadamente 20 años de edad); enfermedad de Behr, enfermedad de Sorsby, enfermedad de Doyne o distrofia en 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 DM y síndromes relacionados incluyen, pero sin limitación, manchas blanquecino-amarillentas rodeadas de drusas, tejido cicatricial disciforme submacular, neovascularización coroidea, desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina, atrofia del epitelio pigmentario de la retina, vasos sanguíneos anormales que tienen su origen en la coroides (la capa tisular rica en vasos sanguíneos justo debajo de la retina), un área de visión borrosa o distorsionada, una mancha ciega central, anomalías pigmentarias, una capa continua de material granular fino depositado en la parte interna de la membrana de Bruch, y un engrosamiento y una disminución de la permeabilidad de la membrana de Bruch.

Las causas de DM incluyen, pero sin limitación, genéticas, traumatismo 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 eficazmente todos los tipos de DM y síndromes o síntomas relacionados, independientemente de sus causas.

Los compuestos de la invención también son útiles para tratar, prevenir o gestionar todos los tipos de EMP y síndromes o síntomas relacionados. Los ejemplos de EMP que pueden tratarse, prevenirse o gestionarse por los compuestos de la invención incluyen, pero sin limitación, policitemia roja verdadera (PRV), trombocitopenia primaria (TP), leucemia mielógena crónica (LMC) y metaplasia mielóide agnogénica (MMA).

Como se usa en el presente documento, la expresión “enfermedad mieloproliferativa” o “EMP”, se refiere a un trastorno de células madre hematopoyéticas caracterizado por uno más de 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, recuento de glóbulos rojos elevado, recuento de glóbulos blancos elevado y/o recuento de plaquetas elevado), presencia de cromosoma Filadelfia o gen bcr-abl, poiquilocitosis en lágrima en frotis de sangre periférica, hemograma leucoeritoblástico, plaquetas anormales gigantes, médula ósea hiper celular con fibrosis colágena o reticular, serie mielóide notablemente desplazada a la izquierda con un bajo porcentaje de promielocitos

y blastos, esplenomegalia, trombosis, riesgo de progresión a leucemia aguda o médula celular con morfología alterada. La expresión “enfermedad mieloproliferativa” o “EMP”, a menos que se indique otra cosa, incluye: policitemia roja verdadera (PRV), trombocitopenia primaria (TP), leucemia mielógena crónica (LMC) y metaplasia mieloide agnógena (MMA).

- 5 Los síntomas asociados con EMP incluyen, pero sin limitación, cefalea, vértigo, acúfenos, visión borrosa, fatiga, sudores nocturnos, febrícula, prurito generalizado, epistaxis, visión borrosa, esplenomegalia, plenitud abdominal, trombosis, sangrado aumentado, anemia, infarto esplénico, dolor óseo grave, hematopoyesis en el hígado, ascitis, varices esofágicas, insuficiencia hepática, dificultad respiratoria y priapismo. Los hallazgos de laboratorio asociados con EMP incluyen, pero sin limitación, expansión clonal de una célula progenitora hematopoyética multipotente con la sobreproducción de uno o más de los elementos formados de la sangre (por ejemplo, recuento de glóbulos rojos elevado, recuento de glóbulos blancos elevado y/o recuento de plaquetas elevado), presencia de cromosoma Filadelfia o gen bcr-abl, poiquilocitosis en lágrima en frotis de sangre periférica, hemograma leucoeritoblástico, plaquetas anormales gigantes, médula ósea hiper celular con fibrosis colágena o reticular, serie mieloide notablemente desplazada a la izquierda con un bajo porcentaje de promielocitos y blastos.
- 10
- 15 Los compuestos de la invención también son útiles para tratar, prevenir y gestionar todos los tipos de trastornos del SNC. Los ejemplos de trastornos del SNC incluyen, pero sin limitación, enfermedad de Parkinson; enfermedad de Alzheimer; alteración cognitiva leve; depresión; memoria a largo plazo defectuosa; Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA); traumatismo del SNC; trastornos hipocinéticos; bradiquinesia; lentitud de movimiento; escasez de movimiento; alteración de la destreza; hipofonía; discurso monotónico; rigidez muscular; facies de máscara; disminución del pestañeo; postura encorvada; balanceo de brazo disminuido durante la marcha; micrografía; temblor parkinsoniano; marcha parkinsoniana; inestabilidad postural; marcha festinante; congelación del movimiento; alteraciones cognitivas, del humor, de la sensibilidad, de la función autonómica o del sueño; demencia; y trastornos del sueño.
- 20

25 En una realización específica, el trastorno del sistema nervioso central a prevenir, tratar y/o gestionar es la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, alteración cognitiva leve, demencia, depresión, memoria a largo plazo defectuosa, Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) o traumatismo del SNC.

30 La invención incluye procedimientos de tratamiento, prevención o gestión de trastornos del sistema nervioso central, preferentemente enfermedad de Parkinson o enfermedad de Alzheimer. En una realización, los procedimientos de la invención se usan para tratar, prevenir o gestionar trastornos relacionados con el movimiento, incluyendo, pero sin limitación, ejecución lenta o bradiquinesia, escasez de movimiento o acinesia, trastornos del movimiento que alteran el control motor fino y la destreza de los dedos, y otras manifestaciones de bradiquinesia, tales como, pero sin limitación, hipofonía y discurso monotónico. En otra realización, los procedimientos de la invención se usan para tratar, prevenir o gestionar trastornos relacionados con la rigidez muscular, incluyendo, pero sin limitación, un aumento uniforme en la resistencia al movimiento pasivo, interrupciones del movimiento pasivo y combinaciones de rigidez y distonía. En una realización específica, los procedimientos de la invención se usan para tratar la inflamación asociada con el Parkinson o una enfermedad relacionada. En otra realización más de la invención, se tratan, previenen o gestionan trastornos que se parecen al temblor parkinsoniano mediante los procedimientos de la invención, incluyendo, pero sin limitación, temblores de la cara, la mandíbula, la lengua, la postura y otros temblores que están presentes en reposo y que se atenúan durante el movimiento. En otra realización, los procedimientos de la invención se usan para tratar, prevenir o gestionar trastornos en la marcha, incluyendo, pero sin limitación, los que se parecen a la marcha parkinsoniana, caminar arrastrando los 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 usando los procedimientos de la invención, que incluyen, pero sin limitación, trastornos del humor, cognitivos, memoria a largo plazo defectuosa, de la sensibilidad, del sueño, demencia y depresión. En otra realización de la invención, se tratan, previenen o gestionan formas secundarias de parkinsonismo mediante los procedimientos de la invención incluyendo, pero sin limitación, parkinsonismo inducido por fármacos, parkinsonismo vascular, atrofia sistémica múltiple, parálisis supranuclear progresiva, trastornos con patología tau primaria, degeneración de los ganglios basales corticales, parkinsonismo con demencia, trastornos hiper cinéticos, corea, enfermedad de Huntington, distonía, enfermedad de Wilson, síndrome de Tourette, temblor esencial, mioclonos y trastornos del movimiento tardíos. En otra realización de la invención, se tratan, previenen o gestionan otros trastornos del sistema nervioso central mediante los procedimientos de la invención incluyendo, pero sin limitación, enfermedad de Alzheimer, alteración cognitiva leve, Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) y traumatismo del SNC.

35

40

45

50

55 Los compuestos de la invención también son útiles para tratar, prevenir o gestionar una enfermedad o trastorno relacionado con amianto y síntomas relacionados. Los ejemplos de enfermedades o trastornos relacionados con amianto incluyen, pero sin limitación, mesotelioma maligno, asbestosis, efusión pleural maligna, efusión pleural benigna, placas pleurales, calcificación pleural, engrosamiento pleural difuso, atelectasia redonda y carcinoma broncogénico. Incluye además procedimientos de tratamiento de pacientes que se han tratado previamente para enfermedades o trastornos relacionados con amianto pero que no eran suficientemente sensibles o que no eran sensibles, así como aquellos que no se habían tratado previamente para las enfermedades o trastornos. Debido a que los pacientes tienen manifestaciones clínicas heterogéneas y desenlaces clínicos variables, el tratamiento proporcionado a un paciente puede variar dependiendo de su pronóstico. El clínico experto será capaz de determinar fácilmente sin una experimentación innecesaria agentes secundarios específicos y tipos de terapia física que pueden

60

usarse eficazmente para tratar a un paciente individual.

Los síntomas de enfermedades o trastornos relacionados con el amianto, incluyen, pero sin limitación, disnea, obliteración del diafragma, revestimiento de tipo lámina radiolúcida de la pleura, efusión pleural, engrosamiento pleural, disminución del tamaño del tórax, molestias torácicas, dolor torácico, fácil tendencia a la fatiga, fiebre, sudores y pérdida de peso. Los ejemplos de pacientes en riesgo de enfermedades o trastornos relacionados con amianto incluyen, pero sin limitación, los que hayan estado expuestos al amianto en el lugar de trabajo y los miembros de su familia que hayan estado expuestos al amianto incrustado en la ropa del trabajador. Los pacientes que tienen una historia familiar de enfermedades o trastornos relacionados con amianto también son candidatos preferidos para regímenes preventivos.

10 4.4. Formulaciones farmacéuticas

La administración de compuestos de la invención puede ser sistémica o local. En la mayoría de los casos, la administración a un mamífero da como resultado la liberación sistémica de los compuestos de la invención (es decir, hacia el torrente sanguíneo). Los procedimientos de administración incluyen vías enterales, tales como oral, bucal, sublingual y rectal; administración tópica, tales como transdérmica e intradérmica; y administración parenteral. Las vías parenterales adecuadas incluyen la inyección mediante una aguja hipodérmica o catéter, por ejemplo, por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea, intradérmica, intraperitoneal, intraarterial, intraventricular, intratecal e inyección intracameral y vías distintas de inyección, tales como administración intravaginal, rectal o nasal. Preferentemente, los compuestos y composiciones de la invención se administran por vía oral. En realizaciones específicas, puede ser deseable administrar uno o más compuestos de la invención localmente en el área que necesita tratamiento. Esto puede conseguirse, por ejemplo, por infusión local durante la cirugía, aplicación tópica, por ejemplo, junto con un vendaje de herida después de una cirugía, por 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, incluyendo membranas, tales como membranas sialásticas o fibras.

Los compuestos de la invención pueden administrarse mediante sistemas de administración tanto típicos como no convencionales, por ejemplo, encapsulación en liposomas, micropartículas, microcápsulas, cápsulas, etc. Por ejemplo, los compuestos y composiciones de la invención pueden administrarse en una vesícula, en particular un liposoma (véase, Langer, 1990, Science 249: 1527-1533; Treat y col., en Liposomes in Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez-Berestein y Fidler (eds.), Liss, Nueva York, págs. 353-365 (1989); Lopez-Berestein, ibídem., págs. 317-327; véase, en general ibídem). En otro ejemplo, los compuestos y composiciones de la invención pueden administrarse en un sistema de liberación controlada. En una realización, puede usarse una bomba (véase Langer, anteriormente; Sefton, 1987, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14: 201; Buchwald y col., 1980, Surgery 88: 507 Saudek y col., 1989, N. Engl. J. Med. 321: 574). En otro ejemplo, pueden usarse materiales poliméricos (véase Medical Applications of Controlled Release, Langer y Wise (eds.), CRC Press., Boca Raton, Florida (1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance, Smolen y Ball (eds.), Wiley, Nueva York (1984); Ranger y Peppas, 1983, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23: 61; véase también Levy y col., 1985, Science 228: 190; During y col., 1989, Ann. Neurol. 25: 351; Howard y col., 1989, J. Neurosurg. 71: 105). En otro ejemplo más, puede ponerse un sistema de liberación controlada en proximidad del área diana a tratar, por ejemplo, el hígado, requiriendo de este modo sólo una fracción de la dosis sistémica (véase, por ejemplo, Goodson, en Medical Applications of Controlled Release, anteriormente, vol. 2, págs. 115-138 (1984)). Pueden usarse otros sistemas de liberación controlada analizados en la revisión por Langer, 1990, Science 249: 1527-1533).

Cuando se administra como composición, un compuesto de la invención se formulará con una cantidad adecuada de un vehículo o transportador farmacéuticamente aceptable para proporcionar la forma de administración apropiada al mamífero. La expresión "farmacéuticamente aceptable" significa autorizado por una agencia reguladora del gobierno Federal o estatal o enumerado en la Farmacopea de los Estados Unidos u otra Farmacopea reconocida en general para su uso en mamíferos, y más particularmente en seres humanos. El término "vehículo" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el que se formula un compuesto de la invención para su administración a un mamífero. Dichos vehículos farmacéuticos pueden ser líquidos, tales como agua y aceites, incluyendo los de origen de petróleo, animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Los vehículos farmacéuticos pueden ser solución salina, goma arábiga, gelatina, pasta de almidón, talco, queratina, sílice coloidal, urea y similares. Además, pueden usarse agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes, lubricantes y colorantes. Preferentemente, cuando se administran a un mamífero, los compuestos y composiciones de la invención y vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables son estériles. Un medio acuoso es un vehículo preferido cuando el compuesto de la invención se administra por vía intravenosa, tal como agua, soluciones salinas y soluciones acuosas de dextrosa y glicerol.

Los presentes compuestos y composiciones pueden adoptar la forma de cápsulas, comprimidos, píldoras, microgránulos, grageas, polvos, gránulos, jarabes, elixires, soluciones, suspensiones, emulsiones, supositorios o formulaciones de liberación sostenida de los mismos, y cualquier otra forma adecuada para su administración a un mamífero. En una realización preferida, los compuestos y composiciones de la invención se formulan para su administración de acuerdo con procedimientos de rutina como una composición farmacéutica adaptada para su administración oral o intravenosa a seres humanos. En una realización, el vehículo farmacéuticamente aceptable es una cápsula de gelatina dura. Se describen ejemplos de vehículos farmacéuticos adecuados y procedimientos para

la formulación de los mismos en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Alfonso R. Gennaro ed., Mack Publishing Co. Easton, PA, 19ª ed., 1995, Capítulos 86, 87, 88, 91 y 92, incorporado en el presente documento por referencia.

5 Los compuestos y 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 píldora, los compuestos y composiciones pueden revestirse para retrasar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal, proporcionando de este modo una acción sostenida durante un periodo de tiempo prolongado. También son adecuadas membranas selectivamente permeables que rodean un compuesto accionador osmóticamente activo para compuestos y composiciones de la invención administrados por vía oral. En estas últimas plataformas, se embebe fluido del entorno que rodea la cápsula por el compuesto accionador que se hincha para desplazar el agente o la composición de agente a través de una abertura. Estas plataformas de administración pueden proporcionar un perfil de administración esencialmente de orden cero, al contrario que los perfiles con picos de las formulaciones de liberación inmediata. También puede usarse un material de retraso temporal tal como monoestearato de glicerol o estearato de glicerol. Las composiciones orales pueden incluir vehículos, excipientes y diluyentes convencionales, tales como estearato de magnesio, sacarina sódica, celulosa, carbonato de magnesio, lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón, goma arábiga, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, agua, jarabe y metilcelulosa, las formulaciones pueden incluir además agentes lubricantes, tales como talco, estearato de magnesio, aceite mineral, agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes conservantes tales como metil- y propilhidroxibenzoatos. Dichos vehículos son preferentemente de calidad farmacéutica. Los compuestos y composiciones administrados por vía oral de la invención pueden incluir opcionalmente uno o más agentes edulcorantes, tales como fructosa, aspartamo o sacarina; uno o más agentes saporíferos tales como menta, aceite de gauteria o cereza; o uno o más agentes colorantes para proporcionar una preparación farmacéuticamente sabrosa.

25 Un régimen de dosificación terapéuticamente eficaz para el tratamiento de un trastorno o afección particular dependerá de su naturaleza y gravedad y puede determinarse por técnicas clínicas convencionales de acuerdo con el juicio de un médico. Además, pueden usarse ensayos *in vitro* o *in vivo* para ayudar a identificar dosificaciones óptimas. Por supuesto, la cantidad de un compuesto de la invención que constituye una dosis terapéuticamente eficaz también depende de la vía de administración. En general, los intervalos de dosificación adecuados para administración oral son de aproximadamente 0,001 miligramos a aproximadamente 20 miligramos de un compuesto de la invención por kilogramo de peso corporal al 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 preferida, a un mamífero, preferentemente un ser humano, se le administra por vía oral de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1000 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 individuales o divididas. Las cantidades de dosificación descritas en el presente documento se refieren a cantidades totales administradas; es decir, si se administra más de un compuesto de la invención, las dosificaciones preferidas corresponden a la cantidad total de los compuestos de la invención administrados. Las composiciones orales contienen preferentemente del 10% al 95% de un compuesto de la invención en peso. Las formas de dosificación oral unitaria preferidas incluyen píldoras, comprimidos y cápsulas, más preferentemente cápsulas. Típicamente, dichas formas de dosificación unitaria contendrán de 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 del compuesto por dosificación unitaria.

45 En otra realización, los compuestos y composiciones de la invención pueden administrarse por vía parenteral (por ejemplo, por vías intramuscular, intratecal, intravenosa e intraarterial), preferentemente, por vía intravenosa. Típicamente, los compuestos y composiciones de la invención para administración intravenosa son soluciones en vehículos acuosos isotónicos estériles, tales como agua, solución salina, solución de Ringer o solución de dextrosa. Cuando es necesario, las composiciones también pueden incluir 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 composiciones de la invención pueden administrarse como un polvo liofilizado seco estéril o concentrado sin agua en un recipiente herméticamente sellado, tal como una ampolla o sobrecito, indicando el recipiente la cantidad de agente activo. Dicho polvo o concentrado se diluye después con un medio acuoso apropiado antes de la administración intravenosa. Puede proporcionarse una ampolla de agua estéril, solución salina u otro medio acuoso apropiado con el polvo o concentrado para la dilución antes de la administración. O las composiciones pueden suministrarse en forma premezclada, lista para su administración. Cuando un compuesto o composición de la invención se va a administrar por infusión intravenosa, puede dispensarse, por ejemplo, con un frasco de infusión que contiene agua, solución salina u otro medio adecuado de calidad farmacéutica estéril.

60 La administración rectal puede efectuarse mediante el uso de supositorios formulados a partir de vehículos convencionales tales como manteca de cacao, aceites vegetales modificados y otras bases grasas. Los supositorios pueden formularse por 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, 19ª ed., 1995, págs. 1591-1597, incorporado en el presente documento por referencia.

- Para formular y administrar formas de dosificación tópicas, pueden usarse medios de administración transdérmica e intradérmica bien conocidos tales como lociones, cremas y pomadas y dispositivos de administración transdérmica tales como parches (Ghosh, T.K.; Pfister, W.R.; Yum, S.I. *Transdermal and Topical Drug Delivery Systems*, Interpharm Press, Inc. págs. 249-297, incorporado en el presente documento por referencia). Por ejemplo, un diseño de parche de tipo depósito puede comprender una película de refuerzo revestida con un adhesivo y un compartimento de depósito que comprende un compuesto o composición de la invención, que está separado de la piel por una membrana semipermeable (por ejemplo, Patente de Estados Unidos 4.615.699, incorporada en el presente documento por referencia). La capa de refuerzo revestida con adhesivo se extiende alrededor de los límites del depósito para proporcionar un cierre hermético concéntrico con la piel y mantener el depósito adyacente a la piel.
- Las formas de dosificación mucosa de la invención incluyen, pero sin limitación, soluciones oftálmicas, pulverizaciones y aerosoles u otras formas conocidas por un experto en la materia. Véase, por ejemplo, Remington's *Pharmaceutical Sciences*, 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1990); e *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*, 4ª ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1955). Las formas de dosificación adecuadas para tratar tejidos mucosos dentro de la cavidad oral pueden formularse como colutorios o como geles orales. En una realización, el aerosol comprende un vehículo. En otra realización, el aerosol carece de vehículo.
- Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente al pulmón por inhalación. Para su administración por inhalación, un compuesto de la invención puede administrarse convenientemente al pulmón mediante varios dispositivos diferentes. Por ejemplo, un Inhalador de Dosis Medida ("IDM") que utiliza cartuchos que contienen un propulsor de bajo punto de ebullición adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado puede usarse para administrar un compuesto de fórmula I directamente en el pulmón. Están disponibles dispositivos de IDM a partir de varios proveedores 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 (IPS) para administrar un compuesto de la invención al pulmón (véase, por ejemplo, Raleigh y col., *Proc. Amer. Assoc. Cancer Research Annual Meeting*, 1999, 40, 397, que se incorpora en el presente documento por referencia). Los dispositivos de IPS típicamente usan un mecanismo tal como una explosión de gas para crear una nube de polvo seco en el interior de un recipiente, que después puede inhalarse por el paciente. También se conocen bien en la técnica dispositivos IPS y pueden adquirirse de varios proveedores que incluyen, por ejemplo, Fisons, Glaxo-Wellcome, Inhale Therapeutic Systems, ML Laboratories, Qdose y Vectura. Una variación popular es el sistema de IPS de dosis múltiple ("IPSDM") que permite la administración de más de una dosis terapéutica. Están disponibles dispositivos de IPSDM de compañías tales como AstraZeneca, GlaxoWellcome, IVAX, Schering Plough, SkyePharma y Vectura. Por ejemplo, pueden formularse cápsulas y cartuchos de gelatina para usar en un inhalador o 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 administrar un compuesto de la invención al pulmón es un dispositivo de pulverización líquida suministrado, por ejemplo, por Aradigm Corporation. Los sistemas de pulverización líquida usan orificios de boquilla extremadamente pequeños para aerosolizar formulaciones farmacológicas líquidas que después pueden inhalarse directamente hacia el pulmón.
- En una realización preferida, se usó un dispositivo nebulizador para administrar un compuesto de la invención al pulmón. Los nebulizadores crean aerosoles de formulaciones farmacológicas líquidas usando, por ejemplo, energía ultrasónica para formar partículas finas que pueden inhalarse fácilmente (véase, por ejemplo, Verschoyle y col., *British J Cancer*, 1999, 80, Supl. 2, 96, que se incorpora en el presente documento por referencia). Los ejemplos de nebulizadores incluyen dispositivos suministrados por Sheffield/Systemic Pulmonary Delivery Ltd. (Véase, Armer y col., Patente de Estados Unidos Nº 5.954.047; van der Linden y col., Patente de Estados Unidos Nº 5.950.619; van der Linden y col., Patente de Estados Unidos Nº 5.970.974, que se incorporan en el presente documento por referencia), Aventis and Batelle Pulmonary Therapeutics.
- En una realización particularmente preferida, se usa un dispositivo de aerosol electrohidrodinámico ("DEH") para administrar un compuesto de la invención al pulmón. Los dispositivos de aerosol DEH usan energía eléctrica para aerosolizar soluciones o suspensiones farmacológicas líquidas (véase, por ejemplo, (Noakes y col., Patente de Estados Unidos Nº 4.765.539; Coffee, Patente de Estados Unidos Nº 4.962.885; Coffee, Solicitud PCT, WO94/12285; Coffee, Solicitud PCT, WO94/14543; Coffee, Solicitud PCT, WO95/26234, Coffee, Solicitud PCT, WO95/26235, Coffee, Solicitud PCT, WO95/32807, que se incorporan en el presente documento por referencia). Las propiedades electroquímicas del compuesto de formulación de fórmula I pueden ser parámetros importantes para optimizar cuándo administrar este fármaco al pulmón con un dispositivo aerosol DEH y dicha optimización se realiza de forma rutinaria por un experto en la materia. Los dispositivos de aerosol DEH pueden administrar más eficazmente fármacos al pulmón que las tecnologías de administración pulmonar existentes. Otros procedimientos de administración intrapulmonar serán conocidos por los expertos en la materia y están dentro del alcance de la invención.
- Las formulaciones farmacológicas líquidas adecuadas para usar con nebulizadores y dispositivos de pulverización líquida y dispositivos de aerosol DEH tendrán típicamente un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Preferentemente, el vehículo farmacéuticamente aceptable es un líquido tal como alcohol, agua, polietilenglicol o perfluorocarbono. Opcionalmente, puede añadirse otro material para alterar las propiedades de aerosol de la solución o suspensión de un compuesto de la invención. Preferentemente, este material es líquido, tal como un alcohol, glicol, poliglicol o ácido graso. Otros procedimientos de formulación de soluciones o suspensiones farmacológicas líquidas adecuadas para usar en dispositivos de aerosol son conocidos por los expertos en la materia (véase, por ejemplo, Bielsalski, Patente de Estados Unidos N° 5.112.598; Biesalski, 5.556.611 que se incorporan en el presente documento por referencia). También puede formularse un compuesto de fórmula I en composiciones rectales o vaginales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Además de las formulaciones descritas anteriormente, también puede formularse un compuesto de la invención como una preparación de liberación prolongada. Dichas formulaciones de acción prolongada pueden administrarse por implantación (por ejemplo, subcutáneamente o intramuscularmente) o por inyección intramuscular. Por lo tanto, por ejemplo, los compuestos pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados poco solubles, por ejemplo, como una sal poco soluble.

Como alternativa, pueden emplearse otros sistemas de administración farmacéuticos. Son ejemplos bien conocidos de vehículos de administración liposomas y emulsiones que pueden usarse para administrar compuestos de la invención. También pueden emplearse ciertos disolventes orgánicos, tales como dimetilsulfóxido, aunque habitualmente a costa de una mayor toxicidad. Un compuesto de la invención también puede administrarse en un sistema de liberación controlada. En una realización, puede usarse una bomba (Sefton, CRC Crit. Ref Biomed Eng., 1987, 14, 201; Buchwald y col., Surgery, 1980, 88, 507; Saudek y col., 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, Nueva York (1984); Ranger and Peppas, J Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem., 1983, 23, 61; véase también Levy y col., Science 1985, 228, 190; During y col., Ann. Neurol., 1989, 25, 351; Howard y col., 1989, J. Neurosurg. 71, 105). En otra realización más, puede ponerse un sistema de liberación controlada en proximidad de la diana de los compuestos de la invención, por ejemplo, el pulmón, requiriéndose de este modo sólo una fracción de la dosis sistémica (véase, por ejemplo, Goodson, en Medical Applications of Controlled Release, anteriormente, vol. 2, págs. 115 (1984)). Pueden usarse otros sistemas de liberación controlada (véase, por ejemplo, Langer, Science, 1990, 249, 1527).

Son bien conocidos por los expertos en la técnica farmacéutica excipientes adecuados (por ejemplo, vehículos y diluyentes) y otros materiales que pueden usarse para proporcionar formas de dosificación en la mucosa incluidas por la presente invención, y dependen del sitio o procedimiento particular en el que se administrará una forma de dosificación o composición farmacéutica dada. Con este hecho en mente, los excipientes típicos incluyen, pero sin limitación, agua, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butano-1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral y mezclas de los mismos, que son no tóxicos y farmacéuticamente aceptables. Se conocen bien en la técnica ejemplos de dichos ingredientes adicionales. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

El pH de una composición farmacéutica o forma de dosificación, o del tejido al que se aplica la composición farmacéutica o forma de dosificación, también puede ajustarse para mejorar la administración de uno más principios activos. De forma similar, la polaridad de un vehículo disolvente, su fuerza iónica o su tonicidad pueden ajustarse para mejorar la administración. También pueden añadirse compuestos tales como estearatos a composiciones farmacéuticas o formas de dosificación para alterar ventajosamente la hidrofilia o lipofilia de uno o más principios activos para mejorar la administración. A este respecto, los estearatos pueden servir como vehículo lipídico para la formulación, como un agente emulsionante o tensioactivo, y como un agente potenciador de la administración o potenciador de la penetración. Pueden usarse diferentes sales, hidratos o solvatos de los principios activos para ajustar adicionalmente las propiedades de la composición resultante.

La invención también proporciona envases farmacéuticos o kits que comprenden uno o más recipientes llenos con uno o más compuestos de la invención. Opcionalmente asociada con dicho recipiente o recipientes puede haber un aviso en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regule la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos o biológicos, reflejando dicho aviso la autorización por la agencia de la fabricación, uso o venta para administración humana. 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.

Los compuestos de la invención se ensayan preferentemente *in vitro* e *in vivo* para la actividad terapéutica o profiláctica deseada, antes del uso en seres humanos. Por ejemplo, pueden usarse ensayos *in vitro* para determinar si se prefiere la administración de un compuesto específico de la invención o una combinación de compuestos de la invención. Los compuestos y composiciones de la invención también pueden demostrar ser eficaces y seguros usando sistemas de modelos animales. Los expertos en la materia conocerán otros procedimientos y se incluyen en el alcance de la invención.

60

4.5. Terapia de combinación

En ciertas realizaciones, se administra un compuesto de la invención a un mamífero, preferentemente a un ser humano, de forma concurrente con uno o más agentes terapéuticos distintos, o con uno o más compuestos distintos de la invención, o con ambos. Por "de forma concurrente" se entiende que un compuesto de la invención y el otro agente se administran a un mamífero en una secuencia y dentro de un intervalo de tiempo de modo que el compuesto de la invención puede actuar junto con el otro agente para proporcionar un beneficio sinérgico o aumentado que si se administran de otro modo. Por ejemplo, cada componente puede administrarse al mismo tiempo o de forma secuencial en cualquier orden en diferentes momentos en el tiempo; sin embargo, si no se administran al mismo tiempo, deberían administrarse suficientemente próximos en el tiempo para proporcionar el efecto de tratamiento deseado. Preferentemente, todos los componentes se administran al mismo tiempo y si no se administran al mismo tiempo, preferentemente, se administran todos de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 12 horas separados entre sí.

Cuando se usan en combinación con otros agentes terapéuticos, los compuestos de la invención y el agente terapéutico pueden actuar de forma aditiva o, más preferentemente, de forma sinérgica. En una realización, se administra un compuesto o una composición de la invención de forma concurrente con otro agente terapéutico en la misma composición farmacéutica. En otra realización, se administra un compuesto o una composición de la invención de forma concurrente con otro agente terapéutico en composiciones farmacéuticas separadas. En otra realización más, se administra un compuesto o una composición de la invención antes de o posterior a la administración de otro agente terapéutico. Como muchos de los trastornos para cuyo tratamiento son útiles los compuestos y composiciones de la invención son trastornos crónicos, en una realización la terapia de combinación implica alternar entre administrar un compuesto o una composición de la invención y una composición farmacéutica que comprende otro agente terapéutico, por ejemplo, minimizar la toxicidad asociada con un fármaco particular. En ciertas realizaciones, cuando una composición de la invención se administra de forma concurrente con otro agente terapéutico que potencialmente produce efectos secundarios adversos incluyendo, pero sin limitación, toxicidad, el agente terapéutico puede administrarse ventajosamente a una dosis que esté por debajo del umbral al que se provoca el efecto secundario adverso. Los agentes terapéuticos adicionales incluyen, pero sin limitación, factores de crecimiento hematopoyéticos, citocinas, agentes anticancerosos, antibióticos, agentes inmunosupresores, esteroides, antihistamínicos, inhibidores de leucotrienos y otros productos terapéuticos analizados en el presente documento.

Los agentes terapéuticos adicionales preferidos incluyen, pero sin limitación, Remicade TM, docetaxel, Celecoxib TM, melfalán, dexametasona, esteroides, gemcitabina, cisplatino, temozolomida, etopósido, ciclofosfamida, temodar, carboplatino, procarbazona, gliadel, tamoxifeno, topotecán, metotrexato, Arisa®, Taxol TM, taxotere, fluorouracilo, leucovorina, irinotecán, xeloda, CPT-11, interferón alfa, interferón alfa pegilado, capecitabina, cisplatino, tiotepa, fludarabina, carboplatino, daunorubicina liposomal, citarabina, doxetaxol, paclitaxel, vinblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbazina, vinorelbina, ácido zoledrónico, palmitronato, biaxina, busulfán, prednisona, bisfosfonato, trióxido arsénico, PEG, INTRÓN-A, doxilo, vincristina, decadrón, doxorubicina, paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, estramustina, Emcyt, sulindaco y etopósido.

La invención incluye además mutantes y derivados (por ejemplo, formas modificadas) de proteínas de origen natural que presentan, *in vivo*, al menos algunas de las actividades farmacológicas de las proteínas en las que están basadas. Los ejemplos de mutantes incluyen, pero sin limitación, proteínas que tienen uno o más restos de aminoácido que difieren de los restos correspondientes en las formas de origen natural de las proteínas. También se incluyen en el término "mutantes" proteínas que carecen de restos carbohidrato normalmente presentes en sus formas de origen natural (por ejemplo, formas no glicosiladas). Los ejemplos de derivados incluyen, pero sin limitación, derivados pegilados y proteínas de fusión, tales como proteínas formadas por la fusión de IgG1 o IgG3 a la proteína o porción activa de la proteína de interés. Véase, por ejemplo, Penichet, M. L. y Morrison, S. L., J. Immunol. Methods 248: 91-101 (2001).

Pueden prepararse formas recombinantes y mutadas de G-CSF como se describe en las Patente de Estados Unidos N° 4.810.643; 4.999.291; 5.528.823; y 5.580.755; incorporándose todas en el presente documento por referencia. Pueden prepararse formas recombinantes y mutadas de GM-CSF como se describen las Patentes de Estados Unidos N° 5.391.485; 5.393.870; y 5.229.496; incorporándose todas en el presente documento por referencia. De hecho, las formas recombinantes de G-CSF y GM-CSF se comercializan actualmente en los Estados Unidos para el tratamiento de síntomas asociados con quimioterapias específicas. Una forma recombinante de G-CSF conocida como filgrastim se comercializa en los Estados Unidos con el nombre comercial NEUPOGEN®, y está indicada para disminuir la incidencia de infección, como se manifiesta por neutropenia febril, en pacientes con tumores malignos no mieloides que reciben fármacos anticancerosos mielosupresores asociados con una incidencia significativa de neutropenia grave con fiebre. Physicians' Desk Reference, 587-592 (56ª ed., 2002). Una forma recombinante de GM-CSF conocida como sargramostim también se comercializa en los Estados Unidos con el nombre comercial LEUKINE®. El LEUKINE® está indicado para usarse después de la quimioterapia de inducción en pacientes adultos mayores con leucemia mieloide aguda (LMA) para acortar el tiempo hasta la recuperación de los neutrófilos. Physicians' Desk Reference, 1755-1760 (56ª ed., 2002). Una forma recombinante de EPO conocida como epoetina alfa se comercializa en los Estados Unidos con el nombre comercial EPOGEN®. El EPOGEN® se usa para estimular la producción de eritrocitos por estimulación de la división y maduración de células precursoras de eritrocitos

comprometidas. Physicians' Desk Reference, 582-587 (56ª ed., 2002).

También puede administrarse un factor de crecimiento o citocina tal como G-CSF, GM-CSF y EPO en forma de una vacuna. Por ejemplo, pueden usarse en los procedimientos, composiciones farmacéuticas y kits de la invención vacunas que se secreten o causen la secreción de citocinas, tales como G-CSF y GM-CSF. Véase, por ejemplo, Emens, L. A., y col., Curr. Opin. Mol. Ther. 3(1): 77-84 (2001).

Los ejemplos de fármacos anticancerosos que pueden usarse 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 sin limitación: acivicina; aclarubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleuquina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; amsacrina; anastrozol; antramícin; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar sódico; bropirimina; busulfán; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carubicina; carzelesina; cedefingol; celecoxib; clorambucilo; cirolemicina; cisplatino; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; dactinomicina; clorhidrato de daunorubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diazicuona; dacarbazina; docetaxel; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflornitina; elsamitricina; enloplatino; enpromato; epipropidina; clorhidrato de epirubicina; erbulozol; clorhidrato de esorubicina; estramustina; fosfato sódico de estramustina; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flucitabina; fosquidona; fostriecina sódica; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; hidroxiaurea; clorhidrato de idarubicina; ifosfamida; ilmofosina; interleucina II (incluyendo interleucina II recombinante o IL2r), interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; interferón alfa-n1; interferón alfa-n3; interferón beta-1 a; interferón gamma-1 b; iroplatino; irinotecán; clorhidrato de irinotecán; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolida; clorhidrato de liarozol; lometrexol sódico; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maitansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sódico; metoprina; meturedopa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamina; ormaplatino; oxisurán; paclitaxel; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomina; perfosfamida; pipobromán; piposulfán; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero sódico; porfiromicina; prednimustina; clorhidrato de procarbazona; puomicina; clorhidrato de puomicina; pirazofurina; riboprina; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simtraceno; esparfosfato sódico; esparomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenu; talisomicina; tecogalán sódico; taxotere; tegafur; clorhidrato 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; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vapreotida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidine; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina; y clorhidrato de zorubicina. Otros fármacos anticancerosos incluyen, pero sin limitación: 20-epi-1,25 dihidroxivitamina D3; 5-etniluracilo; abiraterona; aclarubicina; acilfulvenol; adecipenol; adozelesina; aldesleuquina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografolida; inhibidores de la angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína 1 morfogenética antidorsalizante; antiandrógeno, carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplastón; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina; moduladores de genes de la apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTDA; arginina desaminasa; asulacrina; amestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrón; azatocina; azatirosina; derivados de bacatina III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilestaurosprina; derivados beta lactámicos; beta-aletina; betaclamina B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilpermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfofina C; derivados de camptotecina; IL-2 de viruela del canario; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; inhibidor derivado de cartílago; carzelesina; inhibidores de la caseína quinasa (ICOS); castanoespermina; cecropina B; cetorelix; clorinas; sulfonamida de cloroquinolaxina; 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; ciclopentaquinonas; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; dehidrodidemnina B; deslorelina; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamilo; diazicuona; didemnina B; dietilnoespermina; dihidro-5-azacitidina; dihidrotaxol; dioxamicina; difenil espiromustina; docetaxel; docosanol; dolasatrón; doxiluridina; doxorubicina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebselena; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemeno; emitefur; epirubicina; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrógenos; antagonistas de estrógenos; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorubicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; texafirina de gadolinio; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatión; hepsulfam; heregulina; hexametileno bisacetamida; hipericina; ácido ibandrónico; idarubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilomastat; imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del receptor del factor de crecimiento de tipo insulina 1; agonistas de interferón; interferones; interleucinas; iobenguano;

- yododoxorubicina; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasatrón; jasplaquinolida; kahalalida F; triacetato de lamelarina-N; lanreotida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinano; leptolstatina; letrozol; factor inhibidor de leucemia; interferón alfa de leucocitos; leuprolide+estrógeno+progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido disacárido lipófilo, compuestos de platino lipófilos; lisoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; loxoribina; lurtotecán; texafirina de lutecio; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprocol; maspina; inhibidores de matrilisina; inhibidores de metaloproteínasa de la matriz; menogaril; merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifeprestona; miltefosina; mirimostim; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; mitotoxina factor de crecimiento de fibroblastos-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; Erbitux, gonadotropina coriónica humana; mopidamol; agente anticanceroso de mostaza; micaperóxido B; extracto de pared celular micobacteriana; miriaporona; N-acetildinalina; benzamidas N-sustituídas; nafarelina; nagrestip; naloxona+pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatino; nemorubicina; ácido neridrónico; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico, antioxidante de nitrógeno; nitrulina; O6-benzilguanina; octreotida; oquicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetrón; oracina; inductor de citocina oral; ormaplatino; osaterona; oxaliplatin; oxaunomicina; paclitaxel; análogos de paclitaxel, derivados de paclitaxel; palauamina; palmitoilrizoxina; ácido pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazelitina; pegaspargasa; peldesina; polisulfato de pentosán sódico; pentostatina; pentrozol; perflubrón; perfosfamida; alcohol perilílico; fenazinicina; fenilacetato; inhibidores de fosfatasa; picibanilo; clorhidrato de pilocarpina; pirarubicina; piritrexim; plactina A; plactina B; inhibidores del activador de plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfímero sódico; porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores del proteasoma; inmunomodulador basado en proteína A; inhibidor de proteína quinasa C, inhibidores de proteína quinasa C, microalgal; inhibidores de proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de purina nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de polioxi-etileno de hemoglobina piridoxilado; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetrón; inhibidores de la ras farnesil proteína transferasa; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rizoxina; ribozimas; retinamida RII; rohituquina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxilo; safingol; saintopina; SarCNU; sarcofitol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; inhibidor derivado de senescencia 1; oligonucleótidos con sentido; inhibidores de la transducción de señales, sizofirán; sobuzoxano; borocaptato sódico; fenilacetato sódico; solverol; proteína de unión a somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongiatina 1; escualamina; estipiámidia; inhibidores de estromelina; sulfinosina; antagonistas del péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista; suramina; swainsonina; talimustina; metiodida de tamoxifeno; taumustina; tazaroteno; tecogalán sódico; tegafur; telurapirilio; inhibidores de telomerasa; temoporfina; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de trombopoyetina; timalfasina; agonista de receptor timopoyetina; timotrinán; hormona estimuladora de la tiroides; etil etiopurpurina de estaño; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; inhibidores de la traducción; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetron; turosterida; inhibidores de la tirosina quinasa; tirstofinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibidor de crecimiento derivado de seno urogenital; antagonistas del receptor de uroquinasa; vapreotida; variolina B; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb; y estimalámero de zinostatina.
- 40 En una realización de la invención, los compuestos de la invención pueden usarse no sólo para tratar directamente el trastorno, sino también para reducir la dosis o toxicidad de otros productos quimioterápicos. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden administrarse para reducir la toxicidad gastrointestinal asociada con un inhibidor de la topoisomerasa, tal como irinotecán.

4.6. Ensayos biológicos

- 45 Los compuestos que tienen actividad inhibidora de PDE 4, TNF- α y MMP pueden ensayarse usando procedimientos comúnmente conocidos en la técnica incluyendo, pero sin limitación, inmunoensayo enzimático, radioinmunoensayo, inmuno-electroforesis y marcaje por afinidad. Los ensayos adicionales que pueden utilizarse incluyen ensayos enzimáticos de PDE4 y TNF inducido por LPS y los procedimientos expuestos en las Publicaciones de Patente Internacional N^o WO 01/90076 A1 y WO 01/34606 A1, cada una de las cuales se incorpora en el presente documento en su totalidad por referencia.

Se obtuvieron PBMC de donantes normales mediante centrifugación en gradiente de densidad de Ficoll-Hypaque. Se cultivaron células en RPMI complementado con suero AB+ al 10%, L-glutamina 2 mM, penicilina 100 U/ml y estreptomina 100 mg/ml.

- 55 Los compuestos de ensayo se disuelven en dimetilsulfóxido (Sigma Chemical), se realizan diluciones adicionales en RPMI complementado. La concentración final de dimetilsulfóxido en presencia o ausencia de fármaco en las suspensiones de PBMC es del 0,25% en peso. Los compuestos de ensayo se ensayan a diluciones semilogarítmicas partiendo de 50 mg/ml. Los compuestos de ensayo se añaden a las PBMC (10^6 células/ml) en placas de 96 pocillos una hora antes de la adición de LPS.

- 60 Se estimulan las PBMC (10^6 células/ml) en presencia o ausencia de compuestos de ensayo por tratamiento con 1 mg/ml de LPS de *Salmonella minnesota* R595 (List Biological Labs, Campbell, CA). Las células se incuban después a 37°C durante 18-20 horas. Se recogen los sobrenadantes y se ensayan inmediatamente para determinar los

niveles de TNF α , o se mantienen congelados a -70°C (durante no más de 4 días) hasta que se ensayan.

La concentración de TNF α en el sobrenadante se determina mediante kits de ELISA de TNF α humano (ENDOGEN, Boston, MA) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

5 Puede determinarse la fosfodiesterasa en modelos convencionales. Por ejemplo, usando el procedimiento Hill y Mitchell, se cultivan células U937 de la línea celular promonocítica humana a 1×10^6 células/ml y se recogen por centrifugación. Se lava un sedimento celular de 1×10^9 células en solución salina tamponada con fosfato, y después se congela a -70°C para una purificación posterior o se lisa inmediatamente en tampón de homogeneización frío (Tris-HCl 20 mM, pH 7,1, 2-mercaptoetanol 3 mM, cloruro de magnesio 1 mM, ácido etilenglicol-*bis*-(β -aminoetil éter)-*N,N,N',N'*-tetraacético (EGTA) 0,1 mM, fluoruro de fenil-metilsulfonilo (PMSF) 1 μ M y leupeptina 1 μ g/ml). Las
10 células se homogenizan con 20 golpes en una homogeneizador Dounce y se obtiene el sobrenadante que contiene la fracción citosólica por centrifugación. El sobrenadante se carga después sobre una columna de Sephacryl S-200 equilibrada en tampón de homogeneización. Se eluye la fosfodiesterasa en el tampón de homogeneización a una velocidad de aproximadamente 0,5 ml/min y se ensayan las fracciones para determinar la actividad fosfodiesterasa -/+ rolipram. Las fracciones que contienen actividad fosfodiesterasa (sensibles a rolipram) se combinan y se dividen
15 en alícuotas para su uso posterior.

El ensayo de fosfodiesterasa se lleva a cabo en un volumen total de 100 μ l que contiene diversas concentraciones de compuestos de ensayo, Tris-HCl 50 mM, pH 7,5, cloruro de magnesio 5 mM y AMPc 1 μ M, del que el 1% era 3 H-AMPc. Las reacciones se incuban a 30°C durante 30 minutos y se finalizaron por ebullición durante 2 minutos. La
20 cantidad de extracto que contiene fosfodiesterasa IV usado para estos experimentos está predeterminada, de modo que las reacciones estén dentro del intervalo lineal y consumían menos del 15% del sustrato total. Después de la finalización de la reacción, las muestras se enfrían a 4°C y después se tratan con 10 μ l de veneno de serpiente 10 mg/ml durante 15 min a 30°C. El sustrato sin usar se elimina después por adición de 200 μ l de una resina de intercambio iónico de amonio cuaternario (AG1-X8, BioRad) durante 15 minutos. Después, las muestras se centrifugan a 3000 rpm, 5 min y se toman 50 μ l de la fase acuosa para recuento. Cada punto de datos se lleva a
25 cabo por duplicado y la actividad se expresa como porcentaje del control. La Cl_{50} del compuesto se determina después a partir de curvas de respuesta a la dosis de un mínimo de tres experimentos independientes.

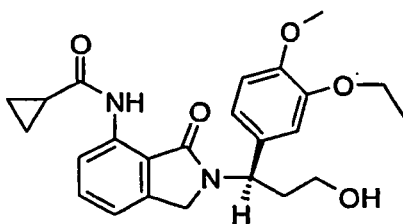
Los ejemplos siguientes se ofrecen a modo de ilustración y no pretenden limitar el alcance de la invención.

5. EJEMPLOS

30 Los reactivos y disolventes que se usan a continuación pueden conseguirse de fuentes comerciales, tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, EE.UU.). Los espectros de RMN 1 H y RMN 13 C se registraron en un espectrómetro de RMN Bruker AC 250 MHz. Los picos significantes se tabularon en el orden: desplazamiento químico, multiplicidad (s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuadruplete; m, multiplete; s a, singlete ancho), constante (s) de acoplamiento en Hertzios (Hz) u número de protones.

5.1. Ejemplo 1

35 **{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-3-hidroxi-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-Isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropanocarboxílico**

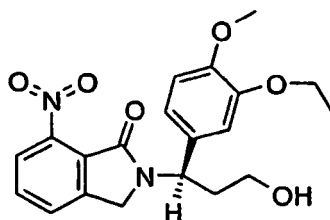


40 Una solución de (3R)-3-amino-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-propan-1-ol (1,1 g, 4,9 mmol), éster metílico del ácido 2-bromometil-6-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico (1,5 g, 4,8 mmol) y trietilamina (0,75 ml, 5,4 mmol) en DMF (10 ml) se calentó a 100 °C durante 18 h. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se extrajo con acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se lavó con HCl (1 N, 50 ml) y salmuera (50 ml) y se secó sobre MgSO $_4$. El disolvente se retiró al vacío para dar un aceite. El aceite se agitó en éter (5 ml) y hexano (5 ml) para dar una suspensión. La suspensión se filtró para dar {2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-3-hidroxi-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropanocarboxílico en forma de un sólido de color blanco (1,3 g, rendimiento del 64%): pf: 103-105 °C; RMN 1 H (CDCl $_3$) δ 0,86-0,93 (m, 2H, CH $_2$), 1,08-1,12 (m, 2H, CH $_2$), 1,44 (t, J = 7 Hz, 3H, CH $_3$), 1,64-1,73 (m, 1H, CH), 2,11-2,32 (m, 2H, CH $_2$), 3,37 (dd, J = 4,9 Hz, 1H, OH), 3,50-3,59 (m, 1H, CHH), 3,74-3,79 (m, 2H, NCHH, CHH), 3,80 (s, 3H, CH $_3$), 4,06 (c, J = 7 Hz, 2H, CH $_2$), 4,16 (d, J = 18 Hz, 1H, NCHH), 6,65 (dd, J = 4, 11 Hz, 1H, NCH), 6,83-6,99 (m, 4H, Ar), 7,44 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar), 8,45 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 10,52 (s, 1H, NH); RMN 13 C (CDCl $_3$) δ 8,35, 14,77, 16,22, 33,85, 46,23, 50,52, 55,98, 58,59, 64,55, 111,36, 112,99, 116,77, 116,99,

117,83, 119,77, 130,73, 133,37, 138,05, 141,49, 148,62, 149,25, 170,33, 172,76; Calc. anal. para $C_{24}H_{28}N_2O_5$: C, 67,91; H, 6,65; N, 6,60. Encontrado: C, 67,92; H, 6,67; N, 6,37.

5.2. Ejemplo 2

(1R)-2-[1-(3-Etoxi-4-metoxi-fenil)-3-hidroxi-propil]-7-nitro-2,3-dihidro-Isoindol-1-ona



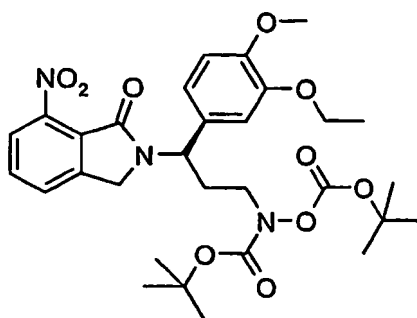
5

Se preparó (1R)-2-[1-(3-Etoxi-4-metoxi-fenil)-3-hidroxi-propil]-7-nitro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona por el procedimiento del Ejemplo 1 a partir de (3R)-3-amino-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-propan-1-ol (3,0 g, 13 mmol), éster metílico del ácido 2-bromometil-6-nitro-benzoico (3,6 g, 13 mmol) y trietilamina (2 ml, 14 mmol) en DMF (40 ml) para dar un sólido de color amarillo (4,1 g, rendimiento del 81%): RMN 1H ($CDCl_3$) δ 1,44 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_3), 2,13-2,31 (m, 2H, CH_2), 3,54-3,59 (m, 1H, CHH), 3,71-3,77 (m, 1H, NCHH), 3,87 (s, 3H, CH_3), 3,94 (d, J = 16 Hz, 1H, NCHH), 4,06 (c, J = 7 Hz, 2H, CH_2), 4,26 (d, J = 16 Hz, 1H, NCHH), 5,70 (dd, J = 4, 11 Hz, 1H, NCH), 6,85-6,99 (m, 3H, Ar), 7,55-7,77 (m, 3H, Ar); RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 14,76, 33,92, 45,80, 51,30, 55,98, 58,65, 64,63, 65,84, 111,39, 113,22, 119,75, 122,91, 124,13, 126,74, 130,66, 132,11, 143,84, 146,66, 148,68, 149,33, 164,22.

10

5.3. Ejemplo 3

15 (terc-Butoxi)formiato de (3R)-(terc-butoxi)-N-{3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-[7-nitro-1-oxoisoindolin-2-il]-propil}carbonilamino



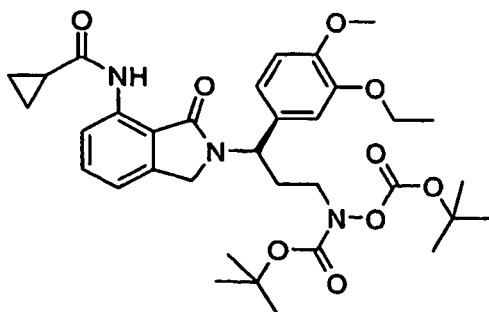
20

A una solución de (1R)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-3-hidroxi-propil]-7-nitro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (4,1 g, 11 mmol), (terc-butoxi)formiato de (terc-butoxi)carbonilamino (3,0 g, 13 mmol) y trifetilfosfina en THF (40 ml) se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (2,6 ml, 13 mmol) a temperatura ambiente. Después de 30 min, el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó con cromatografía (Gel de Sílice) para dar (terc-butoxi)formiato de (3R)-(terc-butoxi)-N-{3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-[7-nitro-1-oxoisoindolin-2-il]-propil}carbonilamino (5 g, rendimiento del 78%): RMN 1H ($CDCl_3$) δ 1,41 (s, 9H, 3 CH_3), 1,42 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_3), 1,51 (s, 9H, 3 CH_3), 2,39-2,52 (m, 2H, CH_2), 3,59-3,69 (m, 2H, CH_2), 3,84 (s, 3H, CH_3), 4,06 (c, J = 7 Hz, 2H, CH_2), 4,11 (d, J = 16 Hz, 1H, NCHH), 4,43 (d, J = 16 Hz, 1H, NCHH), 5,47 (dd, J = 7, 9 Hz, 1H, NCH), 6,81 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 6,94-6,99 (m, 2H, Ar), 7,55-7,77 (m, 3H, Ar).

25

5.4. Ejemplo 4

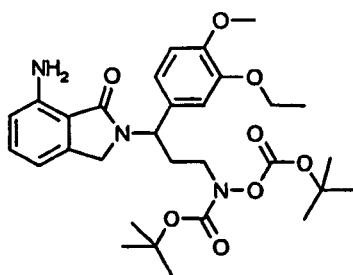
(terc-Butoxi)formiato de (3R)-(terc-butoxi)-N-[3-[7-(ciclopropilcarbonilamino)-1-oxoisindolin-2-il]-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)propil]carbonilamino



5 Una solución de (terc-butoxi)formiato de (3R)-N-[3-[7-(ciclopropilcarbonilamino)-1-oxoisindolin-2-il]-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)propil](terc-butoxi)carbonilamino (4,1 g, 7,2 mmol), cloruro de ciclopropanocarbonilo (0,80 ml, 8,8 mmol) y trietilamina (1,3 ml, 9,3 mmol) en THF (20 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. La solución se extrajo con acetato de etilo (100 ml) e hidrogenocarbonato sódico (sat, 50 ml). La fase orgánica se lavó con hidrogenocarbonato sódico (sat, 50 ml) y salmuera (50 ml), y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se retiró al vacío para dar (terc-butoxi)formiato de (3R)-(terc-butoxi)-N-[3-[7-(ciclopropilcarbonilamino)-1-oxoisindolin-2-il]-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)propil]carbonilamino en forma de un sólido de color blanco (4,4 g, rendimiento del 95%): pf, 153-155 °C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,84-0,92 (m, 2H, CH₂), 1,06-1,13 (m, 2H, CH₂), 1,42 (s, 9H, 3CH₃), 1,43 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₃), 1,50 (s, 9H, 3CH₃), 1,65-1,73 (m, 1H, CH), 2,38-2,48 (m, 2H, CH₂), 3,61-3,73 (m, 2H, CH₂), 3,85 (s, 3H, CH₃), 4,03 (d, J = 18 Hz, 1H, NCHH), 4,04 (c, J = 7 Hz, 2H, CH₂), 4,33 (d, J = 18 Hz, 1H, NCHH), 5,47 (t, J = 7 Hz, 1H, NCH), 6,81-7,00 (m, 4H, Ar), 7,42 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar), 8,42 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 10,61 (s, 1H, NH); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 8,21, 14,76, 16,16, 27,58, 28,03, 29,14, 46,21, 47,93, 52,21, 55,96, 58,45, 64,54, 82,57, 85,01, 111,45, 112,58, 116, 73, 117,54, 117,67, 119,37, 131,36, 133,08, 138,02, 141,39, 148,59, 149,12,152,21, 154,61, 169,50, 172,70; Cal. anal. para C₃₄H₄₅N₃O₉: C, 63,83; H, 7,09; N, 6,57, Encontrado: C, 63,84; H, 7,03; N, 6,44.

5.5. Ejemplo 5

20 **(terc-Butoxi)formiato de N-[3-(7-amino-1-oxoisindolin-2-il)-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)propil](terc-butoxi)carbonilamino**

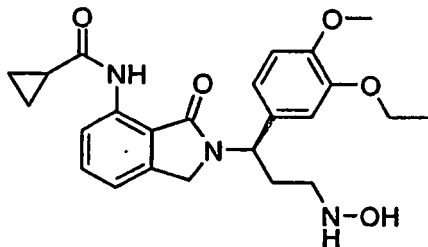


25 Una mezcla de (terc-butoxi)formiato de (terc-butoxi)-N-[3-[7-nitro-1-oxoisindolin-2-il]-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)propil]carbonilamino (5,0 g, 8,3 mmol) y Pd/C (500 mg) en acetato de etilo (60 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 24 h. La suspensión se filtró a través de una capa de Celite. El disolvente se retiró al vacío para dar (terc-butoxi)formiato de N-[3-(7-amino-1-oxoisindolin-2-il)-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)propil](terc-butoxi)carbonilamino en forma de un sólido de color amarillo (4,4 g, rendimiento del 93%): pf, 85-87 °C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,42 (s, 9H, 3CH₃), 1,43 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₃), 1,49 (s, 9H, 3CH₃), 2,34-2,44 (m, 2H, CH₂), 3,59-3,70 (m, 2H, CH₂), 3,82 (s, 3H, CH₃), 3,94 (d, J = 16 Hz, 1H, NCHH), 4,02 (c, J = 7 Hz, 2H, CH₂), 4,24 (d, J = 16 Hz, 1H, NCHH), 5,23 (s a, 2H, NH₂), 5,39 (t, J = 8 Hz, 1H, NCH), 5,52 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 5,58 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 6,80 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 6,89-6,92 (m, 2H, Ar), 7,16 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 14,74, 27,58, 28,05, 28,99, 45,99, 48,18, 51,58, 55,93, 64,46, 82,44, 84,87, 110,99, 111,37, 112,70, 113,31, 115,29, 119,32, 131,93, 132,59, 142,54, 146,00, 148,48, 148,89, 152,20, 154,60, 170,00; Cal. anal. para C₃₀H₄₁N₃O₈: C, 63,03; H, 7,23; N, 7,35, Encontrado: C, 63,07; H, 7,27; N, 7,08.

35

5.6. Ejemplo 6

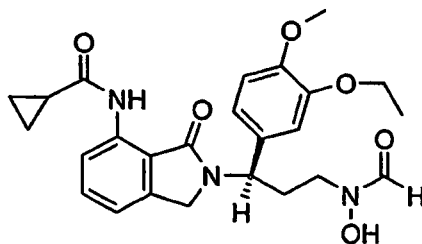
{2-[1-(3-Etoxi-4-metoxi-fenil)-3-hidroxiamino-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-Isoindol-4-il}-amida del ácido (3R)-ciclopropanocarboxílico



- 5 Una solución de (terc-butoxi)formiato de (3R)-(terc-butoxi)-N-{3-[7-(ciclopropilcarbonilamino)-1-oxoisindolin-2-il]-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)propil}carbonilamino (4,1 g, 6,4 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) y ácido trifluoroacético (9 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. El disolvente se retiró al vacío para dar un aceite de color amarillo. El aceite se extrajo con acetato de etilo (50 ml) e hidrogenocarbonato sódico (sat, 50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 ml) y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se retiró al vacío para dar un aceite. El aceite se agitó en éter (15 ml) para dar a suspensión. La suspensión se filtró para dar (3R)- {2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-3-
- 10 hidroxiamino-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico en forma de un sólido de color blanco (2,1 g, rendimiento del 75%): pf, 136-138 °C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,84-0,91 (m, 2H, CH₂), 1,06-1,14 (m, 2H, CH₂), 1,43 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₃), 1,64-1,71 (m, 1H, CH), 2,23-2,45 (m, 2H, CH₂), 2,99 (t, J = 7 Hz, 2H, CH₂), 3,85 (s, 3H, CH₃), 3,95 (d, J = 16 Hz, 1H, NCHH), 4,06 (c, J = 7 Hz, 2H, CH₂), 4,26 (d, J = 16 Hz, 1H, NCHH), 5,57
- 15 (dd, J = 6, 10 Hz, 1H, NCH), 6,81-6,99 (m, 4H, Ar), 7,41 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar), 8,42 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 10,57 (s, 1H, NH); RMN ¹³C(CDCl₃) δ 8,27, 14,77, 16,19, 28,83, 45,79, 50,40, 51,49, 55,96, 64,57, 111,44, 112,84, 116,73, 117,39, 117,73, 119,52, 131,27, 133,13, 137,99, 141,36, 148,62, 149,18, 169,55, 172,72; Cal. anal. para C₂₄H₂₉N₃O₅: C, 65,59; H, 6,65; N, 9,56, Encontrado: C, 65,30; H, 6,63; N, 9,21.

5.7. Ejemplo 7

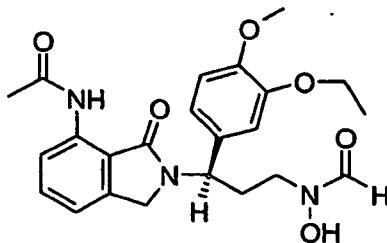
- 20 **{2-[1-(3-Etoxi-4-metoxi-fenil)-3-(N-formil-N-hidroxi-amino)-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-Isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-Ciclopropanocarboxílico**



- 25 Una solución de {2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-3-hidroxiamino-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (3R)-ciclopropanocarboxílico (340 mg, 0,77 mmol) y formiato de 2,2,2-trifluoroetil (1 g) en THF (4 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se extrajo con acetato de etilo (50 ml) e hidrogenocarbonato sódico (sat, 50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 ml) y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se retiró al vacío para dar un sólido. El sólido se purificó con HPLC prep. para dar (1R)- {2-[1-(3-etoxi-4-
- 30 metoxi-fenil)-3-(N-formil-N-hidroxi-amino)-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico en forma de un sólido de color blanco (220 mg, rendimiento del 61%): pf, 102-104 °C; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,87-0,89 (m, 4H, 2CH₂), 1,31 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₃), 1,73-1,80 (m, 1H, CH), 2,31-2,38 (m, 2H, CH₂), 3,43-3,53 (m, 2H, CH₂), 3,73 (s, 3H, CH₃), 3,98-4,07 (m, 2H, CH₂), 4,14(d, J = 18 Hz, 1H, NCHH), 4,54(d, J = 18 Hz, 1H, NCHH), 5,26-5,29 (m, 1H, NCH), 6,93-6,96 (m, 3H, Ar), 7,18 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 7,49 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar), 7,85 (s, 0,6H, CH), 8,22 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 8,24 (s, 0,4H, CH), 9,64 (s, 0,5H, NH), 10,07 (s, 0,5H, NH), 10,57 (s, 1H, NH); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 7,45, 14,65, 15,51, 28,77, 46,31, 52,13, 55,91, 64,38, 112,99, 113,74, 116,93, 117,35,
- 35 117,54, 120,02, 132,03, 132,60, 137,18, 142,23, 148,35, 149,17, 168,60, 171,59; Cal. anal. para C₂₅H₂₉N₃O₆ + 0,3 H₂O: C, 63,49; H, 6,31; N, 8,89, H₂O, 1,14. Encontrado: C, 63,11; H, 6,16; N, 8,73, H₂O, 0,77.

5.8. Ejemplo 8

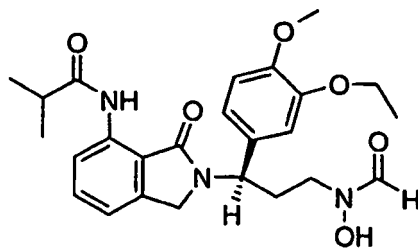
(1R)-N-{2-[1-(3-Etoxi-4-metoxi-fenil)-3-(N-formil-N-hidroxi-amino)-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-acetamida



5 Se preparó (1R)-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-3-(N-formil-N-hidroxi-amino)-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-acetamida por el procedimiento del Ejemplo 7 a partir de N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-3-hidroxi-amino-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-acetamida (0,7 g, 1,7 mmol) y formiato de 2,2,2-trifluoroetilo (2,2 g, 17 mmol) en THF (10 ml) para dar un sólido de color blanco (480 mg, rendimiento del 64%): pf: 79-81 °C RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,31 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₃), 1,99 (s, 3H, CH₃), 2,32-2,42 (m, 2H, CH₂), 3,40-3,52 (m, 2H, CH₂), 3,73 (s, 3H, CH₃), 3,98-4,02 (m, 2H, CH₂), 4,14 (d, J = 17 Hz, 1H, NCHH), 4,54 (d, J = 17 Hz, 1H, NCHH), 5,23-5,28 (m, 1H, NCH), 6,92-6,96 (m, 3H, Ar), 7,18 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 7,50 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar), 7,83 (s, 0,5H, CH), 8,24-8,27 (m, 1,5H, Ar, CH), 9,64 (s, 0,5H, OH), 10,07 (s, 0,5H, OH), 10,30 (s, 1H, NH); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 14,70, 24,50, 28,34, 28,52, 43,39, 45,81, 46,19, 46,74, 51,14, 51,92, 55,45, 63,81, 111,97, 112,39, 116,63, 117,39, 119,66, 131,60, 132,70, 137,02, 142,21, 142,30, 147,96, 148,54, 157,35, 168,21, 168,38, 168,51; Cal. anal. para C₂₃H₂₇N₃O₆ + 0,4 H₂O: C, 61,57; H, 6,25; N, 9,36; H₂O, 1,61. Encontrado: C, 61,77; H, 6,18; N, 8,97; H₂O, 0,55.

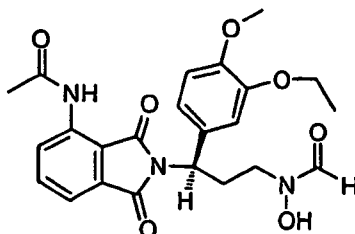
5.9. Ejemplo 9

(1R)-N-{2-[1-(3-Etoxi-4-metoxi-fenil)-3-(N-formil-N-hidroxi-amino)-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-isobutiramida



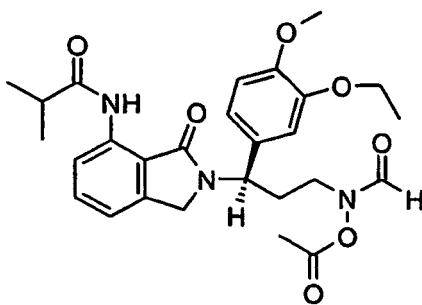
20 Se preparó (1R)-N-{2-[1-(3-Etoxi-4-metoxi-fenil)-3-(N-formil-N-hidroxi-amino)-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-isobutiramida por el procedimiento del Ejemplo 7 a partir de N-{2-[1-(3-Etoxi-4-metoxi-fenil)-3-hidroxi-amino-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-isobutiramida (1,6 g, 3,6 mmol) y formiato de 2,2,2-trifluoroetilo (5 g, 39 mmol) en THF (20 ml) para dar un sólido de color blanco (0,7 g, rendimiento del 41%): pf: 81--83 °C RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,18 (d, J = 7 Hz, 6H, 2CH₃), 1,31 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₃), 2,34-2,38 (m, 2H, CH₂), 2,56-2,65 (m, 1H, CH), 3,39-3,51 (m, 2H, CH₂), 3,73 (s, 3H, CH₃), 3,96-4,05 (m, 2H, CH₂), 4,16 (d, J = 17 Hz, 1H, NCHH), 4,55 (d, J = 17 Hz, 1H, NCHH), 5,25-5,29 (m, 1H, NCH), 6,93-6,97 (m, 3H, Ar), 7,18 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 7,50 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar), 7,83 (s, 0,5H, CH), 8,25 (s, 0,5H, CH), 8,28 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 9,63 (s, 0,5H, OH), 10,07 (s, 0,5H, OH), 10,47 (s, 1H, NH); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 14,69, 19,16, 19,21, 28,39, 28,60, 35,94, 43,35, 45,92, 46,26, 46,73, 51,17, 51,92, 55,44, 63,78, 111,97, 112,34, 116,55, 117,54, 117,58, 119,68, 131,54, 132,16, 151,12, 142,28, 147,94, 148,53, 157,36, 161,80, 168,37, 168,53, 174,93; Calc. anal. para C₂₅H₃₁N₃O₆ + 0,4 H₂O: C, 62,98; H, 6,72; N, 8,81; H₂O, 1,51, Encontrado: C, 62,96; H, 6,80; N, 8,84; H₂O, 1,48.

5.10. Ejemplo 10

(1R)-N-{2-[1-(3-Etoxi-4-metoxi-fenil)-3-(N-formil-N-hidroxi-amino)-propil]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-Isoindol-4-il}-acetamida

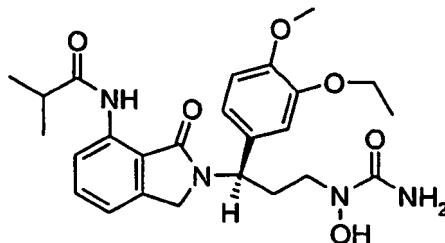
5 A una solución de (1R)-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-3-hidroxi-amino-propil]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-acetamida (350 mg, 0,82 mmol) en cloruro de metileno (3 ml) se le añadió una solución de formiato de acetilo (84 mg) en cloruro de metileno (1 ml) a 0 °C. Después de 1h, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (25 ml) y agua (25 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml) y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó con HPLC prep. para dar (1R)-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-3-(N-formil-N-hidroxi-amino)-propil]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-acetamida en forma de un sólido de color blanco (90 mg, rendimiento del 24%): pf: 96-98 °C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,46 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₃), 2,26 (s, 3H, CH₃), 2,81-2,83 (m, 2H, CH₂), 3,56 (t, J = 6 Hz, 2H, CH₂), 3,85 (s, 3H, CH₃), 4,10 (c, J = 7 Hz, 2H, CH₂), 5,25 (t, J = 8 Hz, 1H, NCH), 6,82 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 7,06-7,09 (m, 2H, Ar), 7,45 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 7,64 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar), 7,72 (s, 1H, CH), 8,75 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 9,49 (s, 1H, NH); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 14,73, 24,95, 28,35, 46,61, 51,92, 55,93, 64,46, 111,37, 112,79, 115,21, 118,05, 120,63, 124,90, 130,33, 131,09, 136,02, 137,47, 148,48, 149,40, 155,73, 167,72, 169,27, 170,07; Cal. anal. para C₂₃H₂₅N₃O₇ + 0,3 H₂O: C, 59,95; H, 5,60; N, 9,12; H₂O, 1,17, Encontrado: C, 59,94; H, 5,59; N, 8,98; H₂O, 1,22.

5.11. Ejemplo 11

(1R)-N-{2-[3-(N-Acetoxi-N-formil-amino)-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-Isobutiramida

25 A una solución de (1R)-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-(N-formil-N-hidroxi-amino)-propil]-3-oxo-2,3-di-hidro-1H-isoindol-4-il}-isobutiramida (300 mg, 0,64 mmol) en acetonitrilo (6 ml) se le añadió anhídrido acético (0,1 ml, 1 mmol) a temperatura ambiente. Después de 4 h, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía (Gel de Sílice) para dar (1R)-N-{2-[3-(N-acetoxi-N-formil-amino)-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-isobutiramida en forma de un sólido de color blanco (0,21 g, rendimiento del 64%): pf: 72-74 °C RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,17 (d, J = 7 Hz, 6H, 2CH₃), 1,31 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₃), 2,19 (s, 3H, CH₃), 2,32-2,50 (m, 2H, CH₂), 2,59-2,68 (m, 1H, CH), 3,60-3,67 (m, 2H, CH₂), 3,73 (s, 3H, CH₃), 3,99-4,09 (m, 3H, NCHH, CH₂), 4,56 (d, J = 17 Hz, 1H, NCHH), 5,30-5,38 (m, 1H, NCH), 6,88-6,93 (m, 3H, Ar), 7,18 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 7,50 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar), 8,11 (s, 1H, CH), 8,29 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 10,47 (s, 1H, NH); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 14,69, 18,01, 19,16, 28,87, 35,94, 45,87, 46,13, 51,18, 55,45, 63,80, 111,96, 112,32, 116,55, 117,55, 119,76, 131,30, 132,79, 137,14, 142,32, 147,99, 148,59, 157,50, 163,00, 167,31, 168,57, 174,94; Calc. anal. para C₂₇H₃₃N₃O₇ + 0,2 H₂O: C, 62,95; H, 6,53; N, 8,16; H₂O, 0,70. Encontrado: C, 62,81; H, 6,63; N, 7,92; H₂O, 0,59.

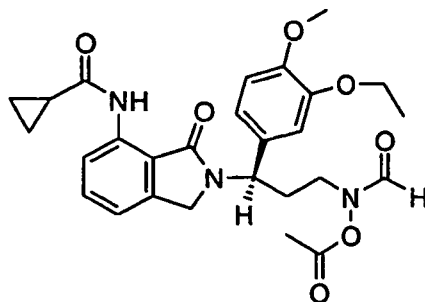
5.12. Ejemplo 12

(1R)-N-{2-[3-(N-Aminocarbonil-N-hidroxi-amino)-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-isobutiramida

5 A una solución de (1R)-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-3-hidroxi-amino-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-iso-indol-4-il}-isobutiramida (1,3 g, 2,6 mmol) en agua (30 ml) se le añadió una solución de cianato potásico (442 mg, 5,5 g) en agua (10 ml) a temperatura ambiente. Después de 1h, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se lavó con HCl (1 N, 25 ml) y salmuera (25 ml) y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC prep. para dar (1R)-N-{2-[3-(N-aminocarbonil-N-hidroxi-amino)-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-isobutiramida en forma de un sólido de color blanco (0,70 g, rendimiento del 55%): pf: 137-139 °C RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,18 (d, J = 7 Hz, 6H, 2CH₃), 1,31 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₃), 2,25-2,34 (m, 2H, CH₂), 2,51-2,66 (m, 1H, CH), 3,22-3,40 (m, 2H, CH₂), 3,73 (s, 3H, CH₃), 3,95-4,06 (m, 2H, CH₂), 4,10 (d, J = 18 Hz, 1H, NCHH), 4,55 (d, J = 18 Hz, 1H, NCHH), 5,26 (t, J = 8 Hz, 1H, NCH), 6,34 (s, 2H, NH₂), 6,92-6,98 (m, 3H, Ar), 7,18 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 7,50 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar), 8,29 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 9,34 (s, 1H, CH), 10,48 (s, 1H, NH); RMN ¹³C(DMSO-d₆) δ 14,70, 19,18, 28,73, 35,94, 46,25, 47,22, 52,04, 55,43, 63,76, 111,94, 112,40, 116,55, 117,52, 117,60, 119,58, 131,99, 132,73, 137,12, 142,20, 147,89, 148,43, 161,57, 168,34, 174,93; Cal. anal. para C₂₅H₃₂N₄O₆ + 0,9 H₂O: C, 59,96; H, 6,80; N, 11,19; H₂O, 3,24. Encontrado: C, 60,16; H, 6,58; N, 10,81; H₂O, 3,24.

5.13. Ejemplo 13

20 **{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-3-(N-formil-N-hidroxi-amino)-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-Isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropanocarboxílico**

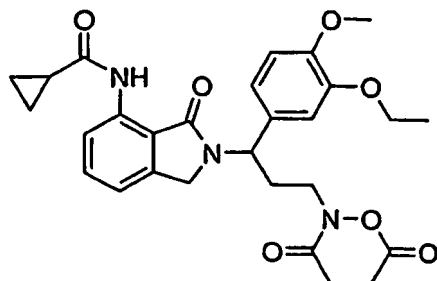


25 Una solución de {2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-3-(N-formil-N-hidroxi-amino)-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropanocarboxílico (460 mg, 1 mmol) y anhídrido acético (0,2 ml) en acetonitrilo (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se extrajo con acetato de etilo (50 ml) e hidrogenocarbonato sódico (sat, 50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 ml) y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se retiró al vacío para dar ácido (1R)-ciclopropanocarboxílico {2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-3-(N-formil-N-hidroxi-amino)-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida en forma de un sólido de color blanco (370 mg, rendimiento del 72%): pf, 106-108 °C; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,87-0,89 (m, 4H, 2CH₂), 1,31 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₃), 1,76-1,80 (m, 1H, CH), 2,19 (s, 3H, CH₃), 2,27-2,40 (m, 2H, CH₂), 3,65-3,68 (m, 2H, CH₂), 3,73 (s, 3H, CH₃), 3,97-4,08 (m, 3H, NCHH, CH₂), 4,56 (d, J = 18 Hz, 1H, NCHH), 5,20-5,39 (m, 1H, NCH), 6,89-6,93 (m, 3H, Ar), 7,17 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 7,49 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar), 8,12 (s, 1H, CH), 8,23 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 10,57 (s, 1H, NH); Cal. anal. para C₂₇H₃₁N₃O₇ + 0,3 H₂O: C, 62,97; H, 6,19; N, 8,16, H₂O, 1,05. Encontrado: C, 63,03; H, 6,12; N, 7,98, H₂O, 0,81.

35

5.14. Ejemplo 14

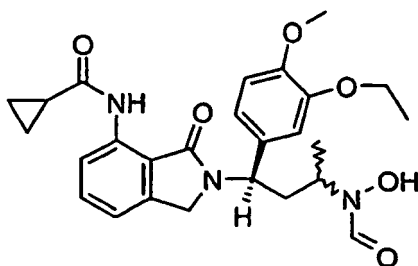
Acetato de (N-{3-[7-(ciclopropilcarbonilamino)-1-oxoisoindolin-2-il]-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)propil}acetilamino)



- 5 Una solución de {2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-3-hidroxi-amino-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (0,3 g, 0,7 mmol) y acético hidruro (68 μ l, 0,7 mmol) en cloruro de metileno (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (20 ml) e hidrogenocarbonato sódico (sat, 20 ml). La fase orgánica se concentró al vacío para dar un aceite. El aceite se purificó con HPLC prep. para dar acetato de (N-{3-[7-(ciclopropilcarbonilamino)-1-oxoisoindolin-2-il]-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)propil}acetilamino) en forma de un sólido de color blanco (25 mg, rendimiento del 7%): pf, 123-125 °C; RMN ^1H (CDCl_3) δ 0,87-0,91 (m, 2H, CH_2), 1,08-1,39 (m, 2H, CH_2), 1,45 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_3), 1,63-1,71 (m, 1H, CH), 1,98 (s, 3H, CH_3), 2,20 (s, 3H, CH_3), 2,39-2,48 (m, 2H, CH_2), 3,73 (t, J = 7 Hz, 2H, CH_2), 3,86 (s, 3H, CH_3), 4,02 (d, J = 16 Hz, 1H, NCHH), 4,08 (c, J = 7 Hz, 2H, CH_2), 4,34 (d, J = 16 Hz, 1H, NCHH), 5,41 (t, J = 8 Hz, 1H, NCH), 6,82-6,95 (m, 3H, Ar), 7,00 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 7,43 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar), 8,43 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 10,58 (s, 1H, NH); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 8,26, 14,78, 16,19, 18,46, 20,26, 29,09, 46,04, 46,69, 52,12, 55,97, 64,56, 111,42, 112,47, 116,82, 117,41, 117,71, 119,45, 130,92, 133,21, 138,00, 141,040, 148,64, 149,21, 168,47, 169,54, 172,67; Cal. anal. para $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_7$: C, 64,23; H, 6,35; N, 8,03. Encontrado: C, 63,87; H, 6,37; N, 7,95.

5.15. Ejemplo 15

20 {2-[1-(3-Etoxi-4-metoxi-fenil)-3-(formil-hidroxi-amino)-butil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del (1R)-ácido ciclopropanocarboxílico



- A una solución de éster terc-butílico del ácido (1R)-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-3-oxo-butil]-carbámico (1,0 g, 3,1 mol) en etanol (10 ml) y piridina (1 ml) se le añadió hidroxilamina (1 g, 14 mmol). La solución se calentó a reflujo durante 10 min. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se extrajo con cloruro de metileno (50 ml) y HCl (0,1 N, 25 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 ml) y se secó sobre MgSO_4 . El disolvente se retiró al vacío para dar éster terc-butílico del ácido (1R)-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-3-hidroxiimino-butil]-carbámico, ácido ciclopropano-carboxílico en forma de un sólido de color blanco (1 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Una solución de éster terc-butílico del ácido (1R)-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-hidroxiimino-butil]-carbámico, ácido ciclopropanocarboxílico (1 g) en ácido trifluoroacético (3 ml) y cloruro de metileno (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El disolvente se retiró al vacío para dar un aceite. Una solución del aceite en bruto, éster metílico del ácido 2-bromometil-6-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico (1,0 g, 3,2 mmol) y trietil amina (1,0 ml, 7,2 mmol) en DMF (10 ml) se calentó a 100 °C durante 19 h. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se extrajo con cloruro de metileno (50 ml) y agua (25 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 ml) y se secó sobre MgSO_4 . El disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó con cromatografía (Gel de Sílice) para dar {2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-3-hidroxiimino-butil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropanocarboxílico en forma de un sólido de color blanco (540 mg). A una solución de {2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-3-hidroxiimino-butil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropanocarboxílico (540 mg, 1,2 mmol) en THF (5 ml) y etanol (5 ml) se le añadió borano-piridina (0,5 ml, 4 mmol) a temperatura ambiente y se mantuvo durante 2 h. La mezcla se vertió en hidrogenocarbonato sódico (sat, 25 ml). La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2 X 30 ml). La fase

orgánica se lavó con salmuera (25 ml) y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se retiró al vacío para dar un aceite. La solución del aceite en bruto y formiato de 2,2,2-trifluoroetilo (1,5 g, 12 mmol) en THF (10 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se extrajo con acetato de etilo (50 ml) y HCl (1 N, 50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 ml) y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó con HPLC prep. para dar una mezcla de diastereómeros de {2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-3-(formil-hidroxi-amino)-butil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropanocarboxílico en una proporción 1:2 en forma de un sólido de color blanco (370 mg, rendimiento del 64%): pf, 142-144 °C; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,87-0,89 (m, 4H, 2CH₂), 1,14-1,33 (m, 6H, 2 CH₃), 1,72-1,79 (m, 1H, CH), 2,22-2,32 (m, 2H, CH₂), 3,72 (s, 3H, CH₃), 3,60-3,80 (m, 1H, CH), 4,00-4,21 (m, 3H, CH₂, NCHH), 4,50-4,57 (m, 1H, NCHH), 5,19-5,24 (m, 1H, NCH), 6,85-6,97 (m, 3H, Ar), 7,16 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 7,48 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar), [7,67 (s, OCH)], 7,89 (s, 1H, OCH), 8,20-8,27 (m, 1H, Ar), 9,43-[9,47 (s a, OH)], 9,83 (s a, 1H, OH), 10,56-10,58 (m, 1H, NH); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 7,41, 14,69, 15,54, 34,50, 35,09, 46,49, 51,79, 55,99, 64,52, 113,21, 113,96, 116,90, 117,25, 117,74, 119,97, 132,09, 132,64, 137,22, 142,23, 178,39, 149,21, 168,45, 168,79, 171,56; Calc. anal. para C₂₆H₃₁N₃O₆ + 0,5 H₂O: C, 63,66; H, 6,58; N, 8,57; H₂O, 1,84. Encontrado: C, 63,46; H, 6,51; N, 8,47; H₂O, 1,07.

5.16. Ejemplo 16: Comprimidos sólidos 50 mg

Pueden prepararse comprimidos, que contiene cada uno 50 mg de (1R)-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-(N-formil-N-hidroxi-amino)-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-isobutiramida, pueden prepararse de la siguiente manera: Constituyentes (para 1000 comprimidos)

(1R)-N-{2-[1-(3-Etoxi-4-metoxi-fenil)-3-(N-formil-N-hidroxi-amino)-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-isobutiramida	50,0 g
lactosa	50,7 g
almidón de maíz	7,5 g
polietilenglicol 6000	5,0 g
talco	5,0 g
estearato de magnesio	1,8 g
agua desmineralizada	c.s.

En primer lugar, los ingredientes sólidos se hicieron pasar través de un tamiz de ancho de malla 0,6 mm. Después, el principio activo, lactosa, talco, estearato de magnesio y la mitad del almidón se mezclaron. La otra mitad del almidón se suspendió en 40 ml de agua y esta suspensión se añadió a una solución en ebullición del polietilenglicol en 100 ml de agua. La pasta resultante se añadió a las sustancias en polvo y la mezcla se granuló, si fue necesario con la adición de agua. El gránulo se seca durante una noche a 35 °C, se hacen pasar a través de un tamiz de ancho de malla 1,2 mm y se comprimen para formar comprimidos de aproximadamente 6 mm de diámetro que son cóncavos por ambos extremos.

5.17. Ejemplo 17: Comprimidos Sólidos de 100 mg

Pueden prepararse comprimidos, que contiene cada uno 100 mg de (1R)-N-{2-[1-(3-Etoxi-4-metoxi-fenil)-3-(N-formil-N-hidroxi-amino)-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-isobutiramida, de la siguiente manera: Constituyentes (para 1000 comprimidos)

(1R)-N-{2-[1-(3-Etoxi-4-metoxi-fenil)-3-(N-formil-N-hidroxi-amino)-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-isobutiramida	100,0 g
lactosa	100,0 g
almidón de maíz	47,0 g
estearato de magnesio	3,0 g

Todos los ingredientes sólidos se obligaron a pasar en primer lugar a través de un tamiz de ancho de malla 0,6 mm. Después, el principio activo, lactosa, estearato de magnesio y la mitad del almidón se mezclan. La otra mitad del almidón se suspende en 40 ml de agua y esta suspensión se añadió a 100 ml de agua en ebullición. La pasta resultante se añadió a las sustancias pulverizadas y la mezcla se granuló, si fue necesario con la adición de agua. El granulado se secó durante una noche a 35 °C, se obligó a pasar a través de un tamiz de ancho de malla 1,2 mm y se comprimió para formar comprimidos de aproximadamente 6 mm de diámetro que son cóncavos por ambos

extremos.

5.18. Ejemplo 18: Comprimidos Masticables 75 mg

Pueden prepararse comprimidos masticables, que contiene cada uno 75 mg de (1R)-N-{2-[1-(3-Etoxi-4-metoxi-fenil)-3-(N-formil-N-hidroxi-amino)-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-isobutiramida, de la siguiente manera:

5 Composición (para 1000 comprimidos)

(1R)-N-{2-[1-(3-Etoxi-4-metoxi-fenil)-3-(N-formil-N-hidroxi-amino)-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-isobutiramida	75,0 g
manitol	230,0 g
lactosa	150,0 g
talco	21,0 g
glicina	12,5 g
ácido esteárico	10,0 g
sacarina	1,5 g
solución de gelatina al 5%	c.s.

10 Todos los ingredientes sólidos se hicieron pasar a través de un tamiz de ancho de malla 0,25 mm. El manitol y la lactosa se mezclaron, se granularon con la adición de una solución de gelatina, se hicieron pasar a través de un tamiz de ancho de malla 2 mm, se secaron a 50 °C y se hicieron pasar de nuevo a través de un tamiz de ancho de malla 1,7 mm con (1R)-N-{2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-3-(N-formil-N-hidroxi-amino)-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-isobutiramida, la glicina y la sacarina se mezclaron con cuidado, se añadieron el manitol, el granulado de lactosa, el ácido esteárico y el talco se y el conjunto se mezcló minuciosamente y se comprimió para formar comprimidos de aproximadamente 10 mm de diámetro que son cóncavos por ambos lados y tienen un punto de rotura en la parte superior.

15 5.19. Ejemplo 19: Comprimidos de 10 mg

Pueden prepararse comprimidos, que contiene cada uno 10 mg (1R)-N-{2-[1-(3-Etoxi-4-metoxi-fenil)-3-(N-formil-N-hidroxi-amino)-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-isobutiramida, pueden prepararse de la siguiente manera:
Composición (para 1000 comprimidos)

(1R)-N-{2-[1-(3-Etoxi-4-metoxi-fenil)-3-(N-formil-N-hidroxi-amino)-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-isobutiramida	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	c.s.

20 En primer lugar, los ingredientes sólidos se hicieron pasar a través de un tamiz de ancho de malla 0,6 mm. Después, se mezclan íntimamente el principio activo de amida, lactosa, talco, estearato de magnesio y la mitad del almidón. La otra mitad del almidón se suspende en 65 ml y a esta suspensión se le añade a una solución en ebullición del polietilenglicol en 260 ml de agua. La pasta resultante se añadió a las sustancias en polvo, y el conjunto se mezcló y se granuló, cuando fue necesario, con la adición de agua. El granulado se secó durante una noche a 35 °C, se hizo pasar a través de un tamiz de ancho de malla 1,2 mm y se comprimió para formas comprimidos de aproximadamente 10 mm de diámetro que eran cóncavos por ambos lados y tenía una muesca de rotura en la parte superior.

25

5.20. Ejemplo 20: Cápsulas de Gelatina de 100 mg

Pueden prepararse cápsulas rellenas de gelatina seca, que contiene cada una 100 de (1R)-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-3-(N-formil-N-hidroxi-amino)-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-isobutiramida, de la siguiente manera:

Composición (para 1000 comprimidos)

(1R)-N-{2-[1-(3-Etoxi-4-metoxi-fenil)-3-(N-formil-N-hidroxi-amino)-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-isobutiramida	100,0 g
celulosa microcristalina	30,0 g
lauril sulfato sódico	2,0 g
estearato de magnesio	8,0 g

- 5 El lauril sulfato sódico se tamiza en (1R)-N-{2-[1-(3-Etoxi-4-metoxi-fenil)-3-(N-formil-N-hidroxi-amino)-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-isobutiramida a través de un tamiz de ancho de malla 0,2 mm y los dos componentes se mezclaron íntimamente durante 10 minutos. Después, la celulosa microcristalina se añadió a través de un tamiz de ancho de malla 0,9 mm y el conjunto se mezcló íntimamente de nuevo durante 10 minutos. Finalmente, se añadió el estearato de magnesio a través de un tamiz de ancho de malla 0,8 mm y, después de mezclar durante 3 minutos más, la mezcla se introduce en porciones de 140 mg cada una, en cápsulas rellenas de gelatina seca (alargadas) de tamaño 0.

5.21. Ejemplo 21: Solución Inyectable

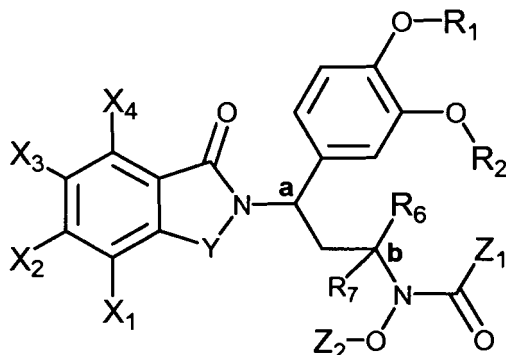
Puede prepararse una solución de infusión o inyección al 0,2%, por ejemplo, de la siguiente manera:

(1R)-N-{2-[1-(3-Etoxi-4-metoxi-fenil)-3-(N-formil-N-hidroxi-amino)-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-isobutiramida	5,0 g
cloruro sódico	22,5 g
tampón fosfato pH 7,4	300, g
agua desmineralizada	a 2500,0 ml

- 15 Se disolvió (1R)-N-{2-[1-(3-Etoxi-4-metoxi-fenil)-3-(N-formil-N-hidroxi-amino)-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-iso-indol-4-il}-isobutiramida en 1000 ml de agua y se filtró a través de un microfiltro. La solución tampón se añadió ay el conjunto se completó a 2500 ml con agua. Para preparar formas unitarias de dosificación, se introducen porciones de 1,0 o 2,5 ml cada una en ampollas de vidrio (conteniendo cada una respectivamente 2,0 o 5,0 mg de amida).

REIVINDICACIONES

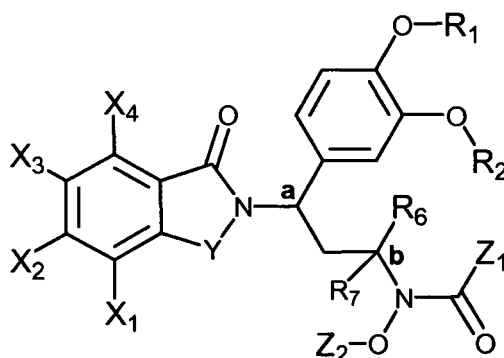
1. Un compuesto de fórmula (I):



en la que :

- 5 Y es -C(O)-, -CH₂-, -CH₂C(O)- o -SO₂-;
 cada R₁ y R₂ son independientemente alquilo-C₁₋₈, CF₂H, CF₃, CH₂CHF₂, cicloalquilo o (alquil-C₁₋₈)cicloalquilo;
 Z₁ es H, alquilo-C₁₋₆, NH₂, NR₃R₄ u OR₅;
 Z₂ es H o C(O)R₅;
- 10 cada X₁, X₂, X₃ y X₄ son independientemente H, halógeno, NO₂, OR₃, CF₃, alquilo-C₁₋₆, (alquil-C₀₋₄)-(cicloalquil-C₃₋₆-),
 (alquil-C₀₋₄)-N-(R₈R₉), (alquil-C₀₋₄)-NHC(O)-(R₈), (alquil-C₀₋₄)-NHC(O)CH(R₈)(R₉), (alquil-C₀₋₄)-
 NHC(O)N(R₈R₉), (alquil-C₀₋₄)-NHC(O)O(R₈), (alquil-C₀₋₄)-O-R₈, (alquil-C₀₋₄)-imidazolilo, (alquil-C₀₋₄)-pirrolilo,
 (alquil-C₀₋₄)-oxadiazolilo, (alquil-C₀₋₄)-triazolilo o (alquil-C₀₋₄)-heterociclo;
- 15 cada R₃, R₄ y R₅ son independientemente H, alquilo C₁₋₆, O-alquilo-C₁₋₆, fenilo, bencilo o arilo;
 R₆ y R₇ son independientemente H o alquilo-C₁₋₆;
- 15 cada R₈ y R₉ son independientemente H, alquilo-C₁₋₉, cicloalquilo-C₃₋₆, (alquil-C₁₋₆)-(cicloalquilo-C₃₋₆), (alquil-C₀₋₆)-
 N(R₄R₅), (alquil-C₁₋₆)-OR₅, fenilo, bencilo, arilo, piperidinilo, piperizinilo, piroolidinilo, morfolino o C₃₋₇-
 heterocicloalquilo;
 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.
2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Y es -CH₂- o -C(O)-.
- 20 3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Z₁ es H.
4. El compuesto de la reivindicación 3, en la que R₆ es alquilo-C₁₋₆ y R₇ es H.
5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Z₂ es H, -C(O)CH₃ o -C(O)CH₂CH₃.
6. El compuesto de la reivindicación 5, en el que X₄ es NHC(O)R₈.
7. El compuesto de la reivindicación 5, en el que R₁ es CH₃ o CF₂H y R₂ es alquilo-C₁₋₈.
- 25 8. El compuesto de la reivindicación 5, en el que Z₂ es H.
9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R₁ es CH₃ o CF₂H.
10. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R₂ es CH₂CH₃, CH₃, CF₂H, CH₂-ciclopropilo o ciclopentilo.
11. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R₆ y R₇ son H o uno de R₆ y R₇ es H y el otro es CH₃.
12. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X₄ es -NHC(O)R₈ y X₁ es H o halógeno.
- 30 13. El compuesto de la reivindicación 1, en el que uno de X₁, X₂, X₃ y X₄ es NHCOCH₂N(CH₃)₂, NHCON(CH₃)₂,
 NHCONH₂, NHC(O)CH₃, NHC(O)CH(R₈)N(R₇R₈) u OCH₃ y el resto de X₁, X₂, X₃ y X₄ son H.
14. El compuesto de la reivindicación 1, en el que la configuración del estereocentro **a** es (S).
15. El compuesto de la reivindicación 1, en el que la configuración del estereocentro **a** es (R).
- 35 16. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R₆ y R₇ no son iguales, y la configuración del estereocentro **b** es
 (S).
17. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R₆ y R₇ no son iguales, la configuración del estereocentro **b** es (R).

18. Un isómero SS diastereoméricamente puro de un compuesto de la reivindicación 1, sustancialmente libre de otros estereoisómeros solvato, hidrato, estereoisómero, clarato o profármaco, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
19. Un isómero RS diastereoméricamente puro de un compuesto de la reivindicación 1, sustancialmente libres de otros diastereómeros o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero, clatrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.
20. Un isómero SR diastereoméricamente puro de un compuesto de la reivindicación 1, sustancialmente libre de otros diastereómeros solvato, hidrato, estereoisómero, clarato o profármaco, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
21. Un isómero RR diastereoméricamente puro de un compuesto de la reivindicación 1, sustancialmente libre de otros diastereómeros o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero, clatrato o profármaco farmacéuticamente aceptables del mismo.
22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto:
- (terc-Butoxi)formiato de (3R)-(terc-butoxi)-N-{3-[7-(ciclopropilcarbonilamino)-1-oxoisoindolin-2-il]-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)propil}carbonilamino;
- (terc-Butoxi)formiato de N-[3-(7-amino-1-oxoisoindolin-2-il)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)propil](terc-butoxi)carbonilamino;
- {2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-3-(N-formil-N-hidroxi-amino)-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropanocarboxílico;
- (1R)-N-{2-[1-(3-Etoxi-4-metoxi-fenil)-3-(N-formil-N-hidroxi-amino)-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-acetamida;
- (1R)-N-{2-[1-(3-Etoxi-4-metoxi-fenil)-3-(N-formil-N-hidroxi-amino)-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-isobutiramida;
- (1R)-N-{2-[1-(3-Etoxi-4-metoxi-fenil)-3-(N-formil-N-hidroxi-amino)-propil]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-acetamida;
- (1R)-N-{2-[3-(N-Acetoxi-N-formil-amino)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-isobutiramida;
- (1R)-N-{2-[3-(N-Aminocarbonil-N-hidroxi-amino)-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-isobutiramida;
- {2-[1-(3-Etoxi-4-metoxi-fenil)-3-(N-formil-N-hidroxi-amino)-propil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido (1R)-ciclopropanocarboxílico;
- acetato de (N-{3-[7-(ciclopropilcarbonilamino)-1-oxoisoindolin-2-il]-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)propil}acetilamino); o {2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-3-(formil-hidroxi-aminobutil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido.
23. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la fórmula (I):



en la que:

- Y es -C(O)-, -CH₂-, -CH₂C(O)- o -SO₂-;
- cada R₁ y R₂ es independientemente alquilo-C₁₋₈, CF₂H, CF₃, CH₂CHF₂, cicloalquilo o (alquil C₁₋₈)cicloalquilo;
- Z₁ es H, alquilo-C₁₋₆, NH₂, NR₃R₄ u OR₅;
- Z₂ es H o C(O)R₅;
- cada X₁, X₂, X₃ y X₄ es independientemente H, halógeno, NO₂, OR₃, CF₃, alquilo-C₁₋₆, (alquil-C₀₋₄)-(cicloalquil-C₃₋₆), (alquil-C₀₋₄)-N-(R₈R₉), (alquil-C₀₋₄)-NHC(O)-(R₈), (alquil-C₀₋₄)-NHC(O)CH(R₈)(R₉), (alquil-C₀₋₄)-NHC(O)N(R₈R₉), (alquil-C₀₋₄)-NHC(O)O(R₈), (alquil-C₀₋₄)-O-R₈, (alquil-C₀₋₄)-imidazolilo, (alquil-C₀₋₄)-pirrolilo, (alquil-C₀₋₄)-oxadiazolilo, (alquil-C₀₋₄)-triazolilo o (alquil-C₀₋₄)-heterociclo;

cada R₃, R₄ y R₅ es independientemente H, alquilo-C₁₋₆, O-alquilo-C₁₋₆, fenilo, bencilo o arilo;

R₆ y R₇ son independientemente H o alquilo-C₁₋₆;

cada R₈ y R₉ es independientemente H, alquilo-C₁₋₉, cicloalquilo-C₃₋₆, (alquil-C₁₋₆)-(cicloalquilo-C₃₋₆), (alquil-C₀₋₆)-N(R₄R₅), (alquil C₁₋₆)-OR₅, fenilo, bencilo, arilo, piperidinilo, piperizinilo, pirrolidinilo, morfolino o heterocicloalquilo-C₃₋₇;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 5
24. La composición farmacéutica de la reivindicación 23, que comprende además un agente terapéutico adicional.
25. La composición farmacéutica de la reivindicación 24, en la que el agente terapéutico adicional es un agente anticanceroso o un agente antiinflamatorio.
- 10 26. La composición farmacéutica de la reivindicación 25, en la que el agente anticanceroso es paclitaxel, cisplatino, tamoxifeno, docetaxel, pirubicina, doxorubicina, irinotecán, leuprolida, bicalutamida, un implante de goserelina, gemcitabina, sargramostim o un esteroide.
- 15 27. Uso de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 17 en la fabricación de una composición farmacéutica para inhibir la PDE4 en un mamífero, modular la producción de TNF- α en un mamífero o inhibir la MMP en un mamífero.
28. Uso de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 17 en la fabricación de una composición farmacéutica para tratar, prevenir o gestionar el Síndrome Mielodisplásico, la Enfermedad Mieloproliferativa, la Enfermedad de Parkinson o el síndrome de dolor regional complejo de un paciente en necesidad de dicho tratamiento, prevención o gestión.
- 20 29. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 en la fabricación de una composición farmacéutica para tratar, prevenir o gestionar una Enfermedad Mieloproliferativa de un paciente que necesite dicho tratamiento, prevención o gestión, en el que la composición farmacéutica está destinada a su administración durante o después de una cirugía o terapia física dirigida a reducir o evitar un síntoma de síndrome de dolor regional complejo en el paciente.
- 25 30. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 en la fabricación de una composición farmacéutica para tratar, prevenir o gestionar una angiogénesis no deseada o cáncer, en el que el cáncer es preferentemente un tumor sólido o un tumor transmitido por la sangre y, más preferentemente, en el que el cáncer es de la piel; de ganglio linfático; de mama; de cuello uterino; de útero; de tracto gastrointestinal; de pulmón; de ovario; de próstata; de colon; rectal; de boca; de cerebro; de cabeza y cuello; de garganta; de testículos; de riñón; de páncreas; de hueso; de bazo; de hígado; de vejiga; de laringe; o de fosas nasales de un paciente que necesite dicho tratamiento, prevención o gestión.
- 30 31. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 en la fabricación de una composición farmacéutica para tratar, prevenir o gestionar una enfermedad inflamatoria, enfermedad autoinmune, artritis, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, úlceras aftosas, caquexia, enfermedad de injerto contra huésped, asma, síndrome de dificultad respiratoria del adulto o síndrome de inmunodeficiencia adquirida de un paciente que necesite dicho tratamiento, prevención o gestión.
- 35 32. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 en la fabricación de una composición farmacéutica para tratar, prevenir o gestionar una afección seleccionada del grupo que consiste en una inflamación de los pulmones, depresión y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, en el que la composición farmacéutica está preferentemente destinada a su administración mediante un inhalador si la afección es el trastorno pulmonar obstructivo crónico.
- 40 33. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 en la fabricación de una composición farmacéutica para tratar, prevenir o gestionar una afección seleccionada del grupo que consiste en enfermedad inflamatoria del intestino, dermatitis atópica, psoriasis, enfermedad de Chron, artritis reumatoide, asma, esclerosis múltiple, cardiopatía, degeneración macular, trastorno del sistema nervioso central, trastorno o enfermedad relacionada con amianto, de un paciente que necesita dicho tratamiento, prevención o gestión, en el que en el caso del asma la composición farmacéutica está preferentemente destinada a su administración mediante un inhalador.
- 45 34. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 27 a 33, en el que el paciente o mamífero es un humano.