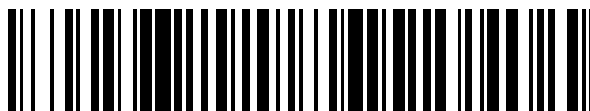


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 426 350**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/4525 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.08.2007 E 07837606 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2013 EP 2057143**

54 Título: **Compuestos de isoindolina sustituidos en 5**

30 Prioridad:

30.08.2006 US 841365 P

20.04.2007 US 925513 P

28.06.2007 US 937782 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.10.2013

73 Titular/es:

CELGENE CORPORATION (100.0%)

**86 MORRIS AVENUE
SUMMIT, NJ 07901, US**

72 Inventor/es:

**MULLER, GEORGE, W.;
CHEN, ROGER, S.C. y
RUCHELMAN, ALEXANDER, L.**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 426 350 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de isoindolina sustituidos en 5

Esta invención se refiere a compuestos de isoindolina sustituidos en 5. También se describen composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y los compuestos para usar en métodos para tratar, prevenir y controlar diferentes trastornos.

Biopatología del cáncer y otras enfermedades

El cáncer se caracteriza principalmente por un aumento del número de células anormales derivadas de un tejido normal dado, invasión de tejidos adyacentes por estas células anormales, o expansión linfática o por la sangre de células malignas a ganglios linfáticos regionales y a sitios distantes (metástasis). Los datos clínicos y estudios de biología molecular indican que el cáncer es un proceso de múltiples etapas que empieza con cambios preneoplásicos pequeños, que en determinadas condiciones pueden avanzar a neoplasia. La lesión neoplásica puede evolucionar de forma clónica y desarrollar una capacidad creciente de invasión, crecimiento, metástasis y heterogeneidad, en especial en condiciones en las que las células neoplásicas escapan de la vigilancia inmunitaria del hospedante. Roitt, I., Brostoff, J and Kale, D., *Immunology*, 17.1-17.12 (3rd ed., Mosby, St. Louis, Mo., 1993).

Hay una gran variedad de cánceres que están descritos con detalle en la bibliografía médica. Los ejemplos incluyen cáncer de pulmón, colon, recto, próstata, mama, cerebro e intestino. La incidencia del cáncer sigue aumentando a medida que la población general envejece, se desarrollan nuevos cánceres y aumentan las poblaciones susceptibles (p. ej., personas infectadas con SIDA o expuestas en exceso a la luz solar). Sin embargo, las opciones para el tratamiento del cáncer son limitadas. Por ejemplo, en el caso de cánceres de la sangre (p. ej., mieloma múltiple), están disponibles pocas opciones de tratamiento, en especial cuando falla la quimioterapia convencional y el trasplante de médula ósea no es una opción. Existe una gran demanda de nuevos métodos y composiciones que se puedan usar para tratar pacientes con cáncer.

Muchos tipos de cáncer están asociados con la formación de nuevos vasos sanguíneos, un proceso conocido como angiogénesis. Se han elucidado varios de los mecanismos implicados en la angiogénesis inducida por tumor. El más directo de estos mecanismos es la secreción por las células tumorales de citoquinas con propiedades angiogénicas. Los ejemplos de estas citoquinas incluyen el factor de crecimiento fibroblástico ácido y básico (a,b-FGF), angiogenina, factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y $TNF\alpha$. Alternativamente, las células tumorales pueden liberar péptidos angiogénicos a través de la producción de proteasas y la posterior rotura de la matriz extracelular, donde se almacenan algunas citoquinas (p. ej., b-FGF). La angiogénesis también puede ser inducida indirectamente por el reclutamiento de células inflamatorias (en particular macrófagos) y su posterior liberación de citoquinas angiogénicas (p. ej., $TNF-\alpha$, bFGF).

Una variedad de otras enfermedades y trastornos también están asociados con, o se caracterizan por la angiogénesis no deseada. Por ejemplo, la angiogénesis potenciada o no regulada se ha implicado en una serie de enfermedades y afecciones médicas incluyendo, pero sin limitar, enfermedades neovasculares oculares, enfermedades neovasculares coroidales, enfermedades neovasculares de la retina, rubeosis (neovascularización del ángulo), enfermedades víricas, enfermedades genéticas, enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas y enfermedades autoinmunitarias. Los ejemplos de dichas enfermedades y afecciones incluyen, pero sin limitar: retinopatía diabética; retinopatía del prematuro; rechazo de injerto córneo; glaucoma neovascular; fibroplasia retrolental; artritis; y vitreoretinopatía proliferativa.

Por consiguientes, los compuestos que pueden controlar la angiogénesis o inhibir la producción de determinadas citoquinas, incluyendo el $TNF\alpha$, pueden ser útiles en el tratamiento y prevención de diferentes enfermedades y afecciones.

Métodos de tratamiento del cáncer

La terapia del cáncer actual puede implicar cirugía, quimioterapia, terapia hormonal y/o tratamiento con radiación para erradicar las células neoplásicas en un paciente (véase, p. ej., Stockdale, 1998, *Medicine*, vol. 3, Rubenstein and Federman, eds., Chapter 12, Section IV). Recientemente, la terapia del cáncer puede implicar también terapia biológica o inmunoterapia. Todos estos procedimientos plantean inconvenientes importantes para el paciente. La cirugía, por ejemplo, puede estar contraindicada debido a la salud de un paciente o puede ser inaceptable para el paciente. Además, la cirugía puede no eliminar completamente el tejido neoplásico. La terapia con radiación solo es eficaz cuando el tejido neoplásico presenta una sensibilidad mayor a la radiación que el tejido normal. La terapia con radiación a menudo también puede producir graves efectos secundarios. La terapia hormonal se da raramente como un solo agente. Aunque la terapia hormonal puede ser eficaz, a menudo se usa para prevenir o retrasar la recidiva del cáncer después de que otros tratamientos hayan eliminado la mayoría de las células de cáncer. Las terapias biológicas e inmunoterapias están limitadas en el número y pueden producir efectos secundarios tales como erupciones o hinchamientos, síntomas de tipo gripe, incluyendo fiebre, frío y fatiga, problemas del tracto digestivo o reacciones alérgicas.

Con respecto a la quimioterapia, hay una variedad de agentes quimioterapéuticos disponibles para el tratamiento del

cáncer. Una mayoría de agentes quimioterapéuticos para el cáncer actúan inhibiendo la síntesis de ADN, inhibiendo directa o indirectamente la biosíntesis de precursores de trifosfato de desoxirribonucleótido, para prevenir la replicación del ADN y la división celular concomitante. Gilman et al., Goodman and Gilman's: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Tenth Ed. (McGraw Hill, N.Y.).

- 5 A pesar de la disponibilidad de una variedad de agentes quimioterapéuticos, la quimioterapia tiene muchos inconvenientes. Stockdale, *Medicine*, vol. 3, Rubenstein and Federman, eds., ch. 12, sect. 10, 1998. Prácticamente todos los agentes quimioterapéuticos son tóxicos y la quimioterapia produce efectos secundarios significativos y a menudo peligrosos, incluyendo náuseas graves, depresión de la médula ósea e inmunosupresión. Adicionalmente, incluso con la administración de combinaciones de agentes quimioterapéuticos, muchas células tumorales son resistentes o desarrollan resistencia a los agentes quimioterapéuticos. De hecho, las células resistentes a los agentes quimioterapéuticos particulares usados en el protocolo de tratamiento, a menudo demuestran ser resistentes a otros fármacos, incluso si esos agentes actúan por diferente mecanismo al de los fármacos usados en el tratamiento específico. Este fenómeno se denomina fármaco pleótrofo o multirresistencia a fármacos. Debido a la resistencia a los fármacos, muchos cánceres demuestran ser o se convierten en refractarios a los protocolos de tratamiento quimioterapéutico estándar.

Otras enfermedades o afecciones asociadas con, o caracterizadas por la angiogénesis indeseada, también son difíciles de tratar. Sin embargo, se ha propuesto que algunos compuestos tales como la protamina, heparina y esteroides son útiles en el tratamiento de determinadas enfermedades específicas. Taylor et al., *Nature* 297:307 (1982); Folkman et al., *Science* 221:719 (1983); y patentes de EE.UU. nº 5.001.116 y 4.994.443.

- 20 Todavía hay una necesidad significativa de métodos eficaces para tratar, prevenir y controlar el cáncer y otras enfermedades y afecciones, en particular para enfermedades que son refractarias a los tratamientos estándar, tales como la cirugía, terapia con radiación, quimioterapia y terapia hormonal, mientras que se reducen o evitan las toxicidades y/o efectos secundarios asociados con las terapias convencionales.

- 25 El documento WO 2004/103274 se refiere a determinados compuestos inmunomoduladores para el tratamiento del cáncer. El documento US 5.635.517 se refiere a determinados métodos para reducir los niveles de TNF α .

Esta invención se dirige, en parte, a compuestos de isoindol sustituidos en 5, y a sus sales, solvatos (p. ej., hidratos) o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables.

- 30 Esta invención también abarca el compuesto de esta invención o una de sus sales, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptable, para usar en métodos para el tratamiento y control de diferentes enfermedades y trastornos.

La invención también abarca el compuesto de esta invención, o una de sus sales, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptable, para usar en métodos para prevenir diferentes enfermedades y trastornos.

- 35 Esta invención también abarca composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas unitarias individuales que comprenden un compuesto de esta invención o una de sus sales, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptable.

En una realización, esta invención abarca compuestos de isoindol sustituidos en 5 y sus sales, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables.

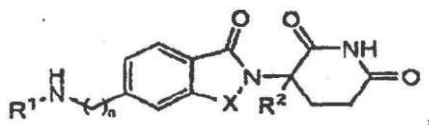
- 40 En otra realización, esta invención abarca un compuesto de esta invención, o una de sus sales, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptable, para usar en métodos para el tratamiento, control y prevención de diferentes enfermedades y trastornos. Los ejemplos de enfermedades y trastornos se describen en la presente memoria.

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

- 50 Esta invención también abarca composiciones farmacéuticas (p. ej., formas farmacéuticas unitarias individuales) que se pueden usar en los métodos descritos en la presente memoria. Las composiciones farmacéuticas particulares comprenden un compuesto de esta invención, o una de sus sales, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente un segundo agente activo.

Compuestos

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



(I)

5 y sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, en donde:

n es 0 ó 1;

X es CH₂, C=O o C=S;

R¹ es:

a) $-(CH_2)_mR^3$ o $-CO(CH_2)_mR^3$, en donde

10 m es 0, 1, 2 ó 3; y

R³ es arilo o heteroarilo de 5-10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;

b) $-C=YR^4$, en donde

Y es O o S; y

R⁴ es:

15 alquil(C₀-C₁₀)-(heteroarilo o heterociclo de 5 a 10 miembros), dicho heteroarilo o heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo (C₁-C₆), halógeno, oxo, alcoxi (C₁-C₆), o -Z-alquilo(C₁-C₆), en donde Z es S o SO₂, y en donde dicho alquilo (C₁-C₆) puede estar opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; o

20 alquil(C₀-C₆)-(arilo de 5 a 10 miembros), dicho arilo opcionalmente sustituido con uno o más de: halógeno; alcoxi (C₁-C₆), él mismo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; alquilo (C₁-C₆), él mismo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; o -Z-alquilo(C₁-C₆), en donde Z es S o SO₂, y en donde dicho alquilo (C₁-C₆) puede estar opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; o

c) $-C=ZNR^6$, en donde

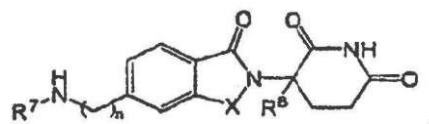
Z es O o S; y

R⁶ es:

25 arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más de: halógeno; ciano; alquilendioxi (C₁-C₆); alcoxi (C₁-C₆), él mismo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; alquilo (C₁-C₆), él mismo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; o alquiltio (C₁-C₆), él mismo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; y

R² es H o alquilo (C₁-C₆).

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



(II)

y sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, en donde:

n es 0 ó 1;

X es CH₂ o C=O;

35 R⁷ es $-(CH_2)_mR^9$, en donde m es 0, 1, 2 ó 3, y R⁹ es arilo o heteroarilo de 5-10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; y

R^8 es H o alquilo (C_1-C_6).

En una realización, X es C=O. En otra realización, X es CH_2 .

En una realización, n es 0. En otra realización, n es 1.

En una realización, m es 0. En otra realización, m es 1. En otra realización, m es 2. En otra realización, m es 3.

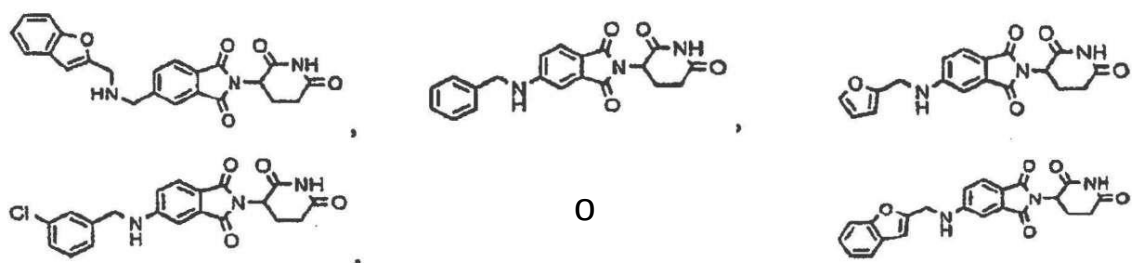
- 5 En una realización, R^9 es arilo de 5-10 miembros. En algunas realizaciones específicas, R^9 es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

En una realización, R^9 es heteroarilo de 5-10 miembros. En algunas realizaciones específicas, R^9 es furilo o benzofurilo.

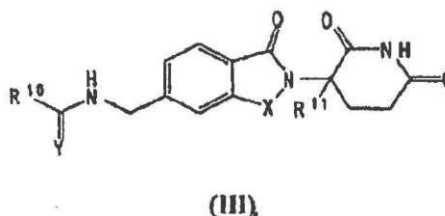
- 10 En una realización, R^8 es H. En otra realización, R^8 es alquilo (C_1-C_6). En algunas realizaciones específicas, R^8 es metilo.

Todas las combinaciones de las realizaciones anteriores están abarcadas por esta invención.

Los ejemplos incluyen, pero sin limitar, los listados a continuación o una de sus sales, solvatos (p. ej., hidrato) o estereoisómeros farmacéuticamente aceptable:



- 15 En otra realización, esta invención abarca compuestos de fórmula (III):



y sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, en donde:

X es CH_2 o C=O;

Y es O o S;

- 20 R^{10} es:

alquilo (C_5-C_{10}), alcoxi (C_5-C_{10});

alquil(C_0-C_{10})-(heteroarilo o heterociclo de 5 a 10 miembros), dicho heteroarilo o heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo (C_1-C_6), halógeno, oxo, alcoxi (C_1-C_6), o -Z-alquilo(C_1-C_6), en donde Z es S o SO_2 , y en donde dicho alquilo (C_1-C_6) puede estar opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;

- 25 alquil(C_0-C_{10})-(arilo de 5 a 10 miembros), dicho arilo opcionalmente sustituido con uno o más de: halógeno; alcoxi (C_1-C_6), él mismo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; alquilo (C_1-C_6), él mismo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; o -Z-alquilo(C_1-C_6), en donde Z es S o SO_2 , y en donde dicho alquilo (C_1-C_6) puede estar opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;

butil-CO-O-tBu; o

- 30 butil-COOH; y

R^{11} es H o alquilo (C_1-C_6).

En una realización, X es CH_2 . En otra realización, X es C=O.

En una realización, Y es O. En otra realización, Y es S.

En una realización, R^{10} es alquilo (C_5-C_{10}). En realizaciones específicas, R^{10} es pentilo o hexilo.

En una realización, R^{10} es alcoxi (C_5-C_{10}). En realizaciones específicas, R^{10} es pentiloxi o hexiloxi.

5 En una realización, R^{10} es heteroarilo de 5 a 10 miembros. En algunas realizaciones específicas, R^{10} es tiofenilo o furilo.

En una realización, R^{10} es arilo de 5 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más halógenos. En algunas realizaciones específicas, R^{10} es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

10 En una realización, R^{10} es arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo (C_1-C_6) o alcoxi (C_1-C_6), ellos mismos opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos. En algunas realizaciones específicas, R^{10} es fenilo sustituido con alquilo (C_1-C_3) o alcoxi (C_1-C_3), sustituido con uno o más halógenos. En algunas realizaciones específicas, R^{10} es fenilo sustituido con metilo o metoxi, sustituido con 1, 2 ó 3 halógenos.

En una realización, R^{10} es arilo o heteroarilo sustituido con -S-alquilo (C_1-C_6), en donde dicho alquilo está él mismo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos. En otra realización, R^{10} es arilo o heteroarilo sustituido con -SO₂-alquilo(C_1-C_6), en donde dicho alquilo está él mismo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

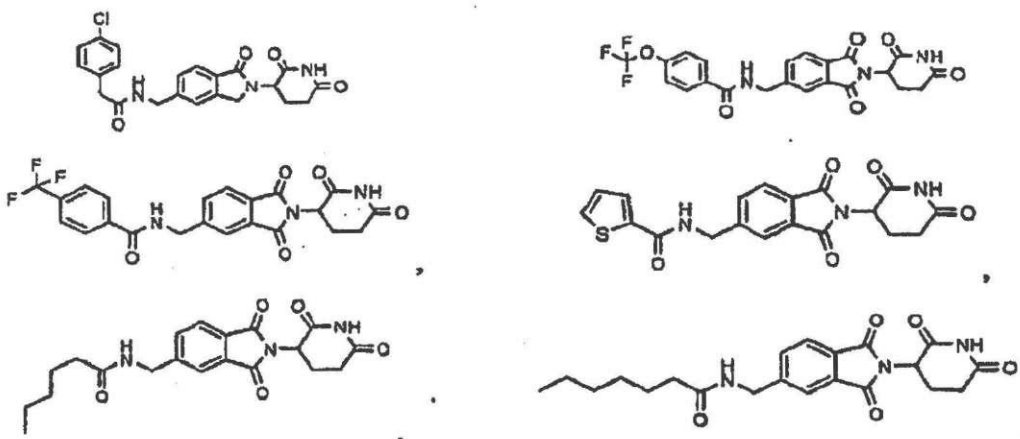
15 En una realización, R^{10} es butil-CO-O-tBu.

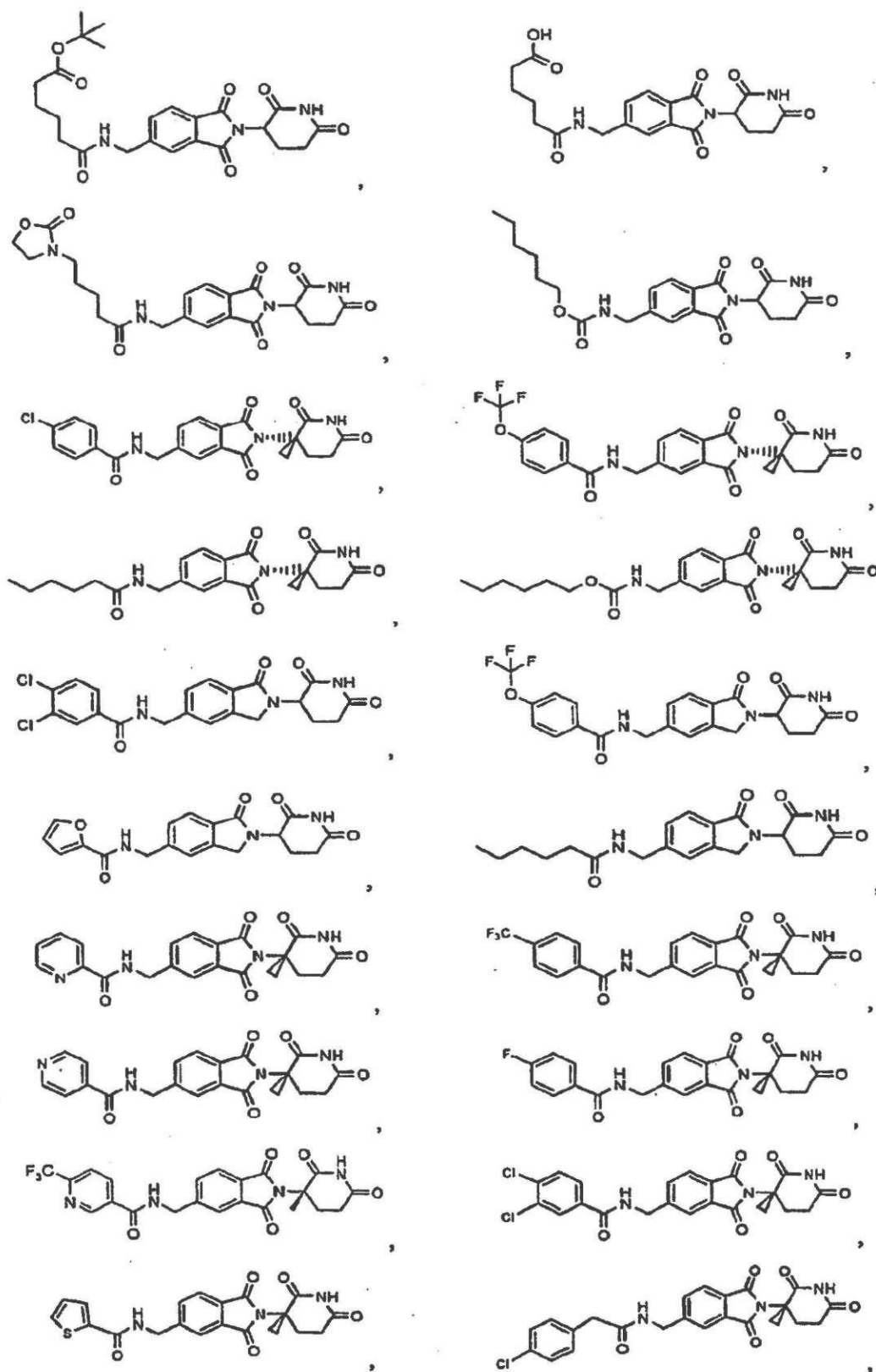
En una realización, R^{10} es butil-COOH.

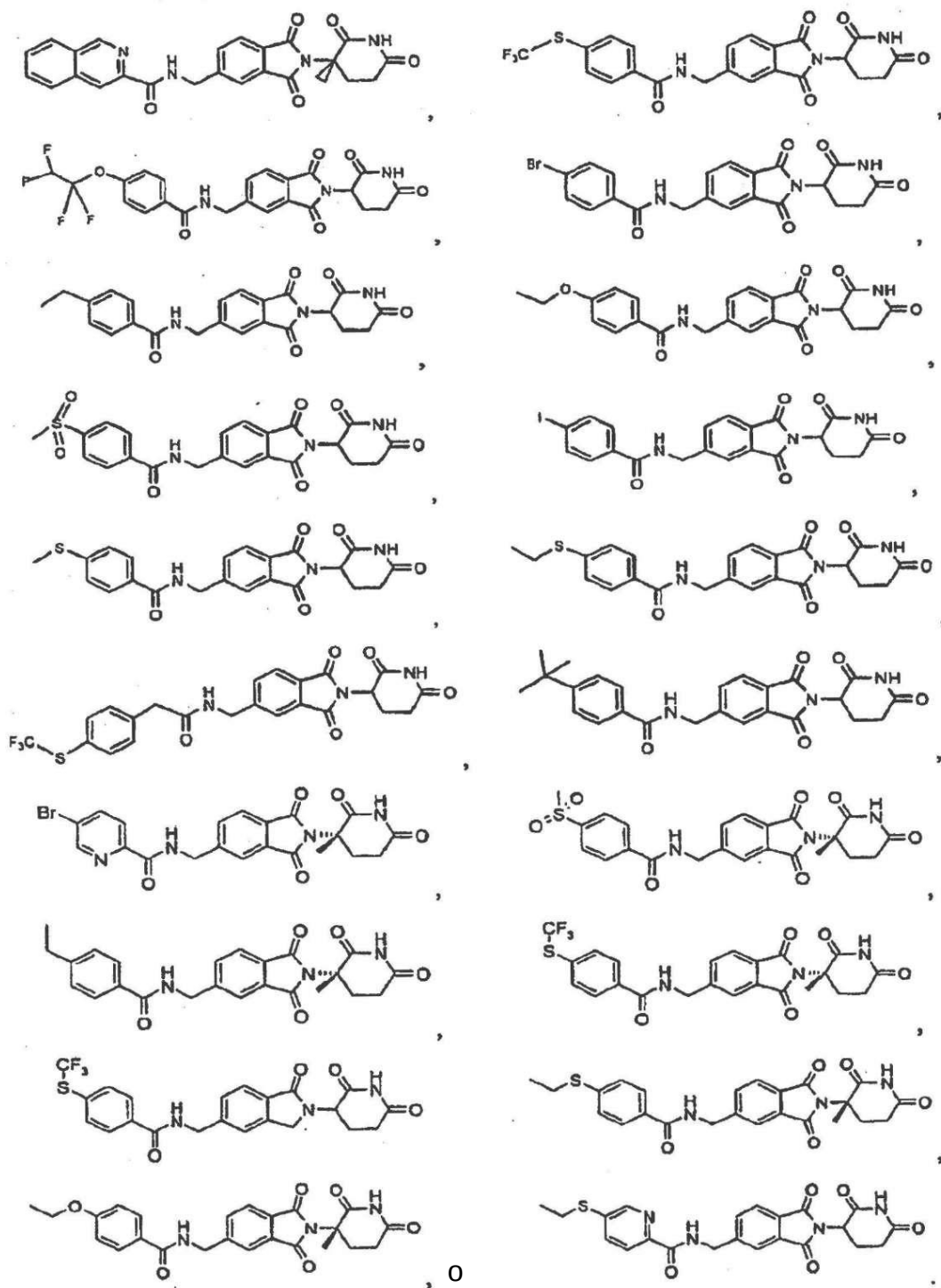
En una realización, R^{11} es H. En una realización, R^{11} es alquilo (C_1-C_6). En algunas realizaciones específicas, R^{11} es metilo.

Todas las combinaciones de las realizaciones anteriores están abarcadas por esta invención.

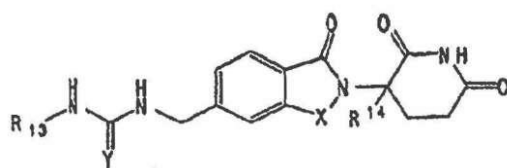
20 Los ejemplos incluyen, pero sin limitar, los listados a continuación, o una de sus sales, solvatos (p. ej., hidrato) o estereoisómeros farmacéuticamente aceptable;







En otra realización, esta invención abarca compuestos de fórmula (IV):



(IV)

y una de sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptable, en donde:

X es CH₂ o C=O;

Y es O o S;

R¹³ es:

propilo, butilo, pentilo o hexilo;

5 propiloxi, butiloxi, pentiloxi o hexiloxi;

arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más de: halógeno; ciano; alquilendioxi (C₁-C₆); alcoxi (C₁-C₆), él mismo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; alquilo (C₁-C₆), él mismo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; o alquiltio (C₁-C₆), él mismo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; y

10 R¹⁴ es H o alquilo (C₁-C₆).

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

En una realización, Y es O. En otra realización, Y es S.

En una realización, R¹³ es propilo, butilo, pentilo o hexilo.

15 En una realización, R¹⁵ es arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con ciano. En algunas realizaciones específicas, R¹³ es fenilo, opcionalmente sustituido con ciano.

En una realización, R¹³ es arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con alquilendioxi (C₁-C₆). En algunas realizaciones específicas, R¹³ es fenilo, opcionalmente sustituido con metilendioxi.

En una realización, R¹³ es arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más halógenos. En algunas realizaciones específicas, R¹³ es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

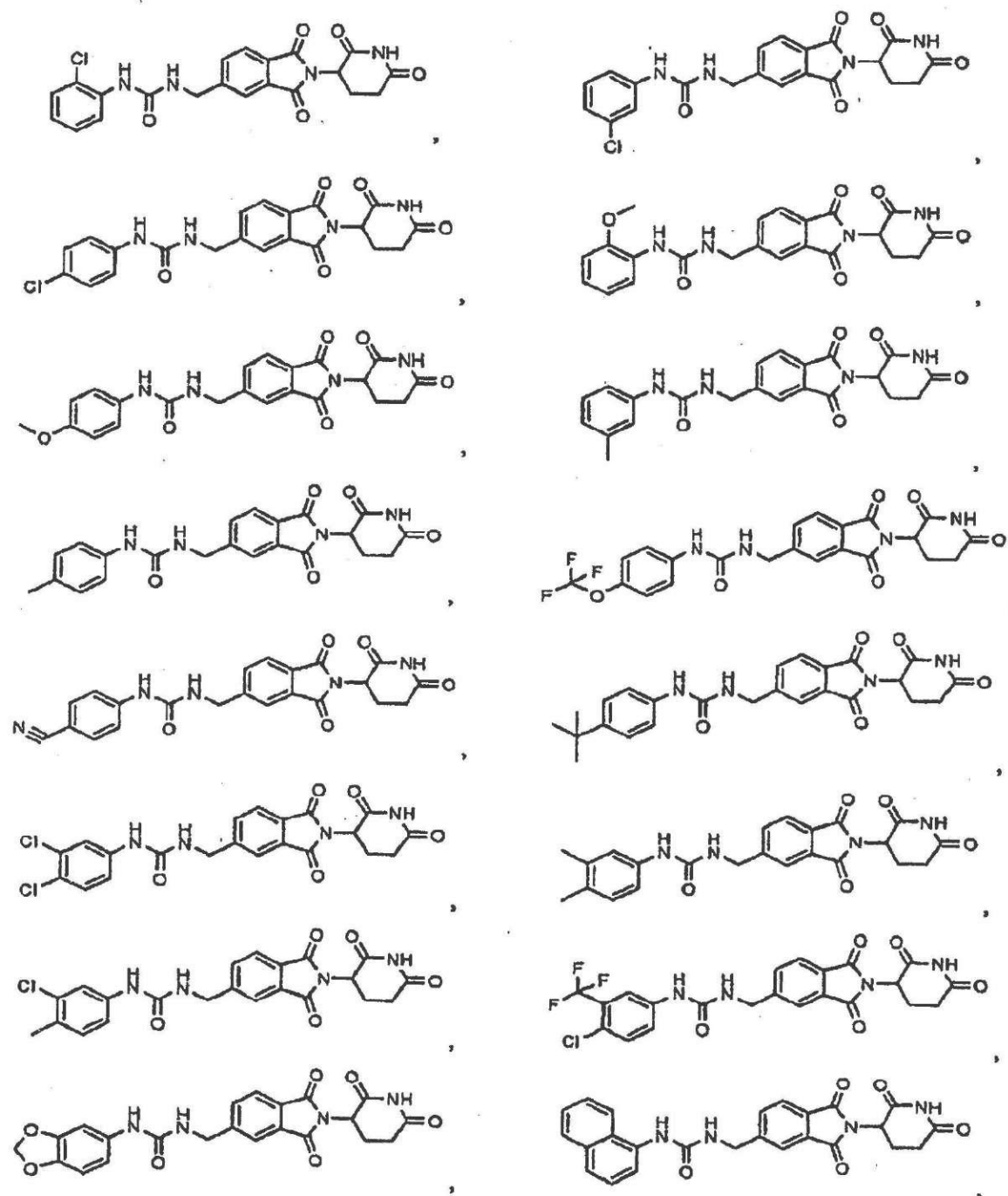
20 En otra realización, R¹³ es arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con alquilo (C₁-C₆) o alcoxi (C₁-C₆), ellos mismos opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos. En algunas realizaciones específicas, R¹³ es fenilo, opcionalmente sustituido con metilo o metoxi, ellos mismos opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 halógenos.

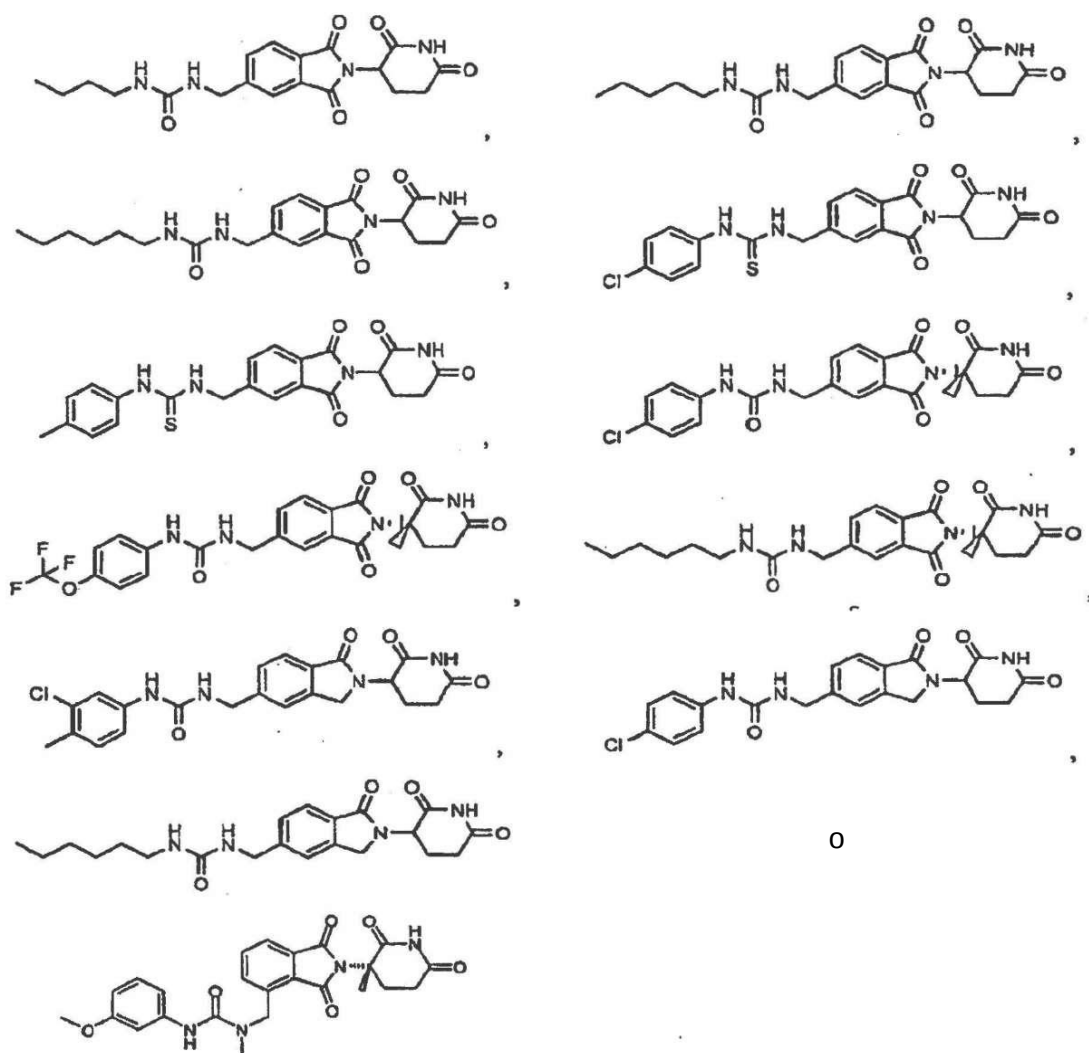
25 En otra realización, R¹³ es arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con alquiltio (C₁-C₆), él mismo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

En otra realización, R¹⁴ es H. En otra realización, R¹⁴ es alquilo (C₁-C₆). En algunas realizaciones específicas, R¹⁴ es metilo.

Todas las combinaciones de las realizaciones anteriores están abarcadas por esta invención.

30 Los ejemplos incluyen, pero sin limitar, los listados a continuación, o una de sus sales, solvatos (p. ej., hidrato) o estereoisómeros farmacéuticamente aceptable:





0

- Como se usa en la presente memoria, y salvo que se especifique otra cosa, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales preparadas a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Los ácidos no tóxicos adecuados incluyen ácidos inorgánicos y orgánicos tales como, pero sin limitar, ácidos acético, algínico, antranílico, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fórmico, fumárico, furoico, glucónico, glutámico, glucorénico, galacturónico, glicídico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múico, nítrico, pamoico, pantoténico, fenilacético, propiónico, fosfórico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, ácido tartárico, p-toluenosulfónico y similares. Son adecuados los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico y sulfúrico.
- 10 Como se usa en la presente memoria, y salvo que se especifique otra cosa, el término "solvato" significa un compuesto de la presente invención o una de sus sales, que además incluye una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de disolvente unido por fuerzas intermoleculares no covalentes. Cuando el disolvente es agua, el solvato es un hidrato.
- 15 Como se usa en la presente memoria, y salvo que se especifique otra cosa, el término "profármaco" significa un derivado de un compuesto que se puede hidrolizar, oxidar o reaccionar de otra forma en condiciones biológicas (in vitro o in vivo) para proporcionar el compuesto. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero sin limitar, compuestos que comprenden restos biohidrolizables tales como análogos de amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables y fosfatos biohidrolizables. Otros ejemplos de profármacos incluyen compuestos que comprenden restos -NO, -NO₂, -ONO o -ONO₂. Los profármacos se pueden preparar típicamente usando métodos bien conocidos, tales como los descritos en *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5th ed. 1995), y *Design of Prodrugs* (H. Bundgaard ed., Elsevier, New York 1985).
- 20

Como se usa en la presente memoria, y salvo que se especifique otra cosa, las expresiones "carbamato biohidrolizable", "carbonato biohidrolizable", "ureido biohidrolizable" y "fosfato biohidrolizable", significan un

carbamato, ureido y fosfato, respectivamente, de un compuesto que: 1) no interfiere con la actividad biológica del compuesto, pero que mediante este compuesto puede conferir propiedades ventajosas in vivo, tales como absorción, duración de la acción o inicio de la acción; o 2) es biológicamente inactivo pero se convierte in vivo en el compuesto biológicamente activo. Los ejemplos de carbamatos biohidrolizables incluyen, pero sin limitar, alquilaminas inferiores, etilendiaminas sustituidas, aminoácidos, hidroxilalquilaminas, aminas heterocíclicas y heteroaromáticas y poliéter aminas.

Como se usa en la presente memoria, y salvo que se especifique otra cosa, el término "estereoisómero" abarca todos los compuestos enantiomérica/estereoisoméricamente puros y enantiomérica/estereoisoméricamente enriquecidos de esta invención.

Como se usa en la presente memoria, y salvo que se indique otra cosa, la expresión "estereoisoméricamente puro" significa una composición que comprende un estereoisómero de un compuesto y que carece sustancialmente de otros estereoisómeros de este compuesto. Por ejemplo, una composición estereoisoméricamente pura de un compuesto que tiene un centro quiral carecerá sustancialmente del enantiómero opuesto del compuesto. Una composición estereoisoméricamente pura de un compuesto que tiene dos centros quirales, carecerá sustancialmente de otros diastereoisómeros del compuesto. Un compuesto estereoisoméricamente puro típico comprende más de aproximadamente 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 20% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, más preferiblemente más de aproximadamente 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 10% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, incluso más preferiblemente más de aproximadamente 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 5% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, y lo más preferiblemente más de aproximadamente 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 3% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto.

Como se usa en la presente memoria, y salvo que se especifique otra cosa, la expresión "estereoisoméricamente enriquecido" significa una composición que comprende más de aproximadamente 55% en peso de un estereoisómero de un compuesto, más de aproximadamente 60% en peso de un estereoisómero de un compuesto, preferiblemente más de aproximadamente 70% en peso, más preferiblemente más de aproximadamente 80% en peso de un estereoisómero de un compuesto.

Como se usa en la presente memoria, y salvo que se especifique otra cosa, la expresión "enantioméricamente puro" significa una composición estereoisoméricamente pura de un compuesto que tiene un centro quiral. De forma similar, la expresión "enantioméricamente enriquecido" significa una composición estereoisoméricamente enriquecida de un compuesto que tiene un centro quiral.

Como se usa en la presente memoria, y salvo que se especifique otra cosa, el término "alquilo" se refiere a un hidrocarburo saturado, de cadena lineal o ramificada, que tiene el número de átomos de carbonos especificado en la presente memoria. Los alquilos saturados de cadena lineal representativos incluyen -metilo, -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -n-pentilo y -n-hexilo; mientras que los alquilos saturados ramificados incluyen -isopropilo, -sec-butilo, -isobutilo, -*tert*-butilo, -isopentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 2,3-dimetilbutilo, y similares.

Como se usa en la presente memoria, y salvo que se especifique otra cosa, el término "cicloalquilo" se refiere a un hidrocarburo que contiene de 3 a 15 átomos de carbono, sin dobles enlaces que alternan o en resonancia entre los átomos de carbono. Puede contener de 1 a 4 anillos. Los ejemplos de cicloalquilos no sustituidos incluyen, pero sin limitar, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y adamantilo. Un cicloalquilo puede estar sustituido con uno o más de los sustituyentes definidos a continuación.

Como se usa en la presente memoria, y salvo que se especifique otra cosa, el término "alcoxi" se refiere a -O- (alquilo), en el que el alquilo es como se define en la presente memoria. Los ejemplos de alcoxi incluyen, pero sin limitar, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -O(CH₂)₂CH₃, -O(CH₂)₃CH₃, -O(CH₂)₄CH₃, y -O(CH₂)₅CH₃.

Como se usa en la presente memoria, el término "arilo" significa un anillo aromático carbocíclico que contiene de 5 a 14 átomos en el anillo. Los átomos del anillo de un grupo arilo carbocíclico son todos átomos de carbono. Las estructuras de los anillos de arilo incluyen compuestos que tienen una o más estructuras anulares tales como compuestos mono, bi o tricíclicos, así como restos carbocíclicos condensados con benzo, tal como 5,6,7,8-tetrahidronaftilo y similares. Los grupos arilo representativos incluyen fenilo antraceno, fluorenilo, indenilo, azuleno, fenantreno y naftilo.

Como se usa en la presente memoria, y salvo que se especifique otra cosa, el término "heteroarilo" significa un anillo aromático que contiene de 5 a 14 átomos en el anillo, de los cuales al menos uno (p. ej., 1, 2 ó 3) es un heteroátomo (p. ej., nitrógeno, oxígeno o azufre). Las estructuras de anillos de heteroarilo incluyen compuestos que tienen una o más estructuras anulares, tales como compuestos mono, bi o tricíclicos, así como restos heterocíclicos condensados. Los ejemplos de heteroarilos incluyen, pero sin limitar, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, piridilo, furilo, benzofuranilo, tiofenilo, tiazolilo, benzotiofenilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirrolilo, indolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo,

isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, benzoquinazolinilo, quinoxalinilo, acridinilo, pirimidilo, oxazolilo, benzo[1,3]dioxol y 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina.

- 5 Como se usa en la presente memoria, y salvo que se especifique otra cosa, el término "heterociclo" significa un anillo monocíclico o policíclico que comprende átomos de carbono e hidrógeno, que tiene opcionalmente 1 ó 2 enlaces múltiples, y los átomos del anillo contienen al menos un heteroátomo, específicamente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Las estructuras de anillo de heterociclo incluyen, pero sin limitar, compuestos mono, bi y tricíclicos. Los heterociclos específicos son monocíclicos o bicíclicos. Los heterociclos representativos incluyen morfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo y tetrahidrotiopiranilo. Un anillo heterocíclico puede estar sustituido o no sustituido.

10 Como se usa en la presente memoria, y salvo que se especifique otra cosa, el término "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo en el que al menos uno de los átomos de carbono en el anillo se sustituye por un heteroátomo (p. ej., O, S o N).

- 15 Debe indicarse que si hay discrepancia entre una estructura representada y un nombre dado a esa estructura, se le da más peso a la estructura representada. Además, si la estereoquímica de una estructura o una parte de una estructura no está indicada, por ejemplo, con líneas en negrilla o de trazos, debe interpretarse que la estructura o parte de la estructura abarca todos los estereoisómeros de la misma.

Compuestos para usar en métodos de tratamiento, prevención y control

- 20 Esta invención abarca el compuesto de esta invención, o una de sus sales, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptable, para usar en métodos de tratamiento, prevención y/o control de diferentes enfermedades o trastornos.

- 25 Los ejemplos de enfermedades o trastornos incluyen, pero sin limitar, cáncer, trastornos asociados con la angiogénesis, dolor incluyendo síndrome de dolor el síndrome de dolor regional complejo ("CRPS"), degeneración macular ("DM") y síndromes relacionados, enfermedades de la piel, trastornos pulmonares, trastornos relacionados con el amianto, enfermedades parasitarias, trastornos de inmunodeficiencia, trastornos del SNC, daño del SNC, aterosclerosis y trastornos relacionados, sueño disfuncional y trastornos relacionados, hemoglobinopatía y trastornos relacionados (p. ej., anemia), trastornos relacionados con el $TNF\alpha$, y otras enfermedades y trastornos diferentes.

- 30 Como se usa en la presente memoria, y salvo que se especifique otra cosa, los términos "tratar", "que trata" y "tratamiento" se refiere a la erradicación o mejora de una enfermedad o trastorno, de uno o más síntomas asociados con la enfermedad o trastorno. En algunas realizaciones, los términos se refieren a minimizar la expansión o empeoramiento de la enfermedad o trastorno que resulta de la administración de uno o más agentes profilácticos o terapéuticos a un sujeto con dicha enfermedad o trastorno.

- 35 Como se usa en la presente memoria, y salvo que se especifique otra cosa, los términos "prevenir", "que previene" y "prevención" se refieren a la prevención del inicio, recidiva o expansión de una enfermedad o trastorno o de uno o más de sus síntomas.

- 40 Como se usa en la presente memoria, y salvo que se especifique otra cosa, los términos "controlar", "que controla" y "control" se refieren a prevenir o ralentizar el avance la expansión o el empeoramiento de una enfermedad o trastorno, o de uno de sus síntomas. A menudo, los efectos beneficiosos que obtiene un sujeto de un agente profiláctico o terapéutico no producen la cura de la enfermedad o trastorno.

- 45 Como se usa en la presente memoria, y salvo que se especifique otra cosa, una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto, es una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento o control de una enfermedad o trastorno, o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados con la enfermedad o trastorno. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto significa una cantidad del agente terapéutico solo o en combinación con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o control de la enfermedad o trastorno. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" puede abarcar una cantidad que mejora la terapia general, reduce o evita los síntomas o causas de la enfermedad o trastorno, o potencia la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

- 50 Como se usa en la presente memoria, y salvo que se especifique otra cosa, una "cantidad profilácticamente eficaz" de un compuesto es una cantidad suficiente para prevenir una enfermedad o trastorno, o prevenir su recidiva. Una cantidad profilácticamente eficaz de un compuesto significa una cantidad del agente terapéutico, solo o en combinación con otros agentes, que proporciona un beneficio profiláctico en la prevención de la enfermedad. La expresión "cantidad profilácticamente eficaz" puede abarcar una cantidad que mejora la profilaxis general o potencia la eficacia profiláctica de otro agente profiláctico.

- 55 En una realización, los compuestos proporcionados en la presente memoria se usan para el tratamiento, prevención y/o control del cáncer o afecciones precancerosas. Por otra parte como se proporciona en la presente memoria, y sin

estar limitado por una teoría particular, se ha encontrado que algunos compuestos proporcionados en la presente memoria presentan efectos antiproliferativos en diferentes células de cáncer, determinados por métodos descritos en la presente memoria así como los conocidos en la técnica. Los ejemplos de células de cáncer incluyen, pero sin limitar Namalwa, HN 5q (carcinoma oral), HT-1080 (fibrosarcoma), SK-MES-1 (5q; pulmón), U87MG (glioblastoma; astrocitoma), T98G (p53 mutante; glioblastoma), SH-SY5Y (neuroblastoma), SK-N-MC (neuroblastoma), PC-3 (próstata), MCF-7 (mama), T-47D (mama), SF-268 (CNS), HCT-116 (colon), 786-O (riñón), A498 (riñón), SN12C (riñón), TK-10 (riñón), CCRF-CEM (leucemia), HL-60 (leucemia), K0562 (leucemia), A549 (pulmón), Hop 92 (pulmón), NCI-H1650 (pulmón), NCI-H522 (pulmón), GRANTA-519 (linfoma de células del manto), REC-1 (linfoma de células del manto), Malme-3M (melanoma), MDA-MB-435 (melanoma), SK-MEL-28 (melanoma), M14 (melanoma), SK-MEL-2 (melanoma), U266B1 (mieloma múltiple), KARPAS-1106P (linfoma no Hodgkin), KARPAS-422 (linfoma no Hodgkin), OCI-LY-19 (linfoma no Hodgkin), y WSU-DLCL2 (linfoma no Hodgkin).

Los ejemplos de cáncer y afecciones precancerosas incluyen, pero sin limitar, las descritas en las patentes de EE.UU. nº 6.281.230 y 5.635.517 de Muller et al., en diferentes publicaciones de EE.UU. de Zeldis, incluyendo las publicaciones nº 2004/0220144A1, publicada el 4 de noviembre de 2004 (tratamiento del síndrome mielodisplásico); 2004/0029832A1, publicada el 12 de febrero de 2004 (tratamiento de diferentes tipos de cáncer); y 2004/0087546, publicada el 6 de mayo de 2004 (tratamiento de enfermedades mieloproliferativas). Los ejemplos también incluyen los descritos en el documento PCT/US04/14004, presentado el 5 de mayo de 2004.

Los ejemplos específicos de cáncer incluyen, pero sin limitar, cánceres de piel tales como melanoma; de ganglios linfáticos; mama; cuello uterino; útero; tracto gastrointestinal; pulmón; ovario; próstata; colon; recto; boca, cerebro, cabeza y cuello; garganta; testículos; riñón; páncreas; hueso; bazo; hígado; vejiga; laringe; fosas nasales; y cánceres relacionados con el sida. Los compuestos son particularmente útiles para el tratamiento de cánceres de la sangre y médula ósea, tales como mieloma múltiple y leucemias agudas y crónicas, por ejemplo, leucemias linfoblástica, mieloide, linfocítica, mielocítica. Los compuestos de la invención se pueden usar para tratar, prevenir o controlar cualquiera de los tumores primarios o metastásicos.

Otros cánceres específicos incluyen, pero sin limitar, tumor maligno avanzado, amiloidosis, neuroblastoma, meningioma, hemangiopericitoma, metástasis cerebrales múltiples, glioblastoma multiforme, glioblastoma, glioma del tronco encefálico, mal pronóstico del tumor cerebral maligno, glioma maligno, glioma maligno recurrente, astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma anaplásico, tumor neuroendocrino, adenocarcinoma rectal, cáncer colorrectal C y D de Dukes, carcinoma colorrectal no reseccionable, carcinoma hepatocelular metastásico, sarcoma de Kaposi, leucemia mieloblástica cariotipo agudo, leucemia linfocítica crónica (LLC), linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma cutáneo de linfocitos T, linfoma cutáneo de linfocitos B, linfoma difuso de células grandes B, linfoma folicular de bajo grado, melanoma metastático (melanoma localizado, incluyendo, pero sin limitar, melanoma ocular), mesotelioma maligno, síndrome de mesotelioma de derrame pleural maligno, carcinoma peritoneal, carcinoma seroso papilar, sarcoma ginecológico, sarcoma de tejido blando, escleroderma, vasculitis cutánea, histiocitosis de células de Langerhans, leiomiomasarcoma, fibrodisplasia osificante progresiva, cáncer de próstata refractario a hormonas, sarcoma de tejidos blandos de alto riesgo reseccionados, carcinoma hepatocelular no reseccionable, macroglobulinemia de Waldenstrom, mieloma asintomático, mieloma indolente, cáncer de las trompas de Falopio, cáncer de próstata independiente de andrógenos, cáncer de próstata no metastásico de etapa IV dependiente de andrógenos, cáncer de próstata insensible a hormonas, cáncer de próstata insensible a quimioterapia, carcinoma papilar de tiroides, carcinoma folicular de tiroides, carcinoma medular de tiroides y leiomioma. En una realización específica, el cáncer es metastásico. En otra realización, el cáncer es refractario o resistente a quimioterapia o radiación.

En una realización específica, esta invención abarca los compuestos para usar en métodos de tratamiento, prevención o control de diferentes formas de leucemia, tales como leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda y leucemia mieloblástica aguda, incluyendo leucemias por recaída, refractarias o resistentes, como se describe en la publicación de EE.UU. nº 2006/0030594, publicada el 9 de febrero de 2006.

El término "leucemia" se refiere a neoplasmas malignos de tejidos que forman la sangre. La leucemia incluye, pero sin limitar, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda y leucemia mieloblástica aguda. La leucemia puede ser por recaída, refractaria o resistente a la terapia convencional. El término "recaída" se refiere a una situación en la que los pacientes que tenían una remisión de la leucemia después de terapia, tienen una vuelta de células de leucemia en la médula ósea y una disminución de células sanguíneas normales. Los términos "refractario o resistente" se refieren a una circunstancia en la que los pacientes, incluso después de tratamiento intensivo, tienen células de leucemia residuales en su médula ósea.

En otra realización específica, esta invención abarca los compuestos para usar en métodos de tratamiento, prevención o control de diferentes tipos de linfomas, incluyendo linfoma no Hodgkin (NHL). El término "linfoma" se refiere a un grupo heterogéneo de neoplasmas que surgen en los sistemas reticuloendotelial y linfático. "NHL" se refiere a la proliferación monoclonal maligna de células linfoides en sitios del sistema inmunitario, incluyendo ganglios linfáticos, médula ósea, bazo, hígado y tracto gastrointestinal. Los ejemplos de NHL incluyen, pero sin limitar, linfomas de células del manto, MCL, linfoma linfocítico de diferenciación intermedia, linfoma linfocítico intermedio, ILL, linfoma linfocítico difuso poco diferenciado, PDL, linfoma centrocítico, linfoma difuso de células

pequeñas hendidas, DSCCL, linfoma folicular, y cualquier tipo de los linfomas de células del manto que se pueda ver bajo el microscopio (linfoma nodular, difuso, blástico y de la zona del manto).

Los ejemplos de enfermedades y trastornos asociados con, o caracterizados por angiogénesis indeseada incluyen, pero sin limitar, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades víricas, enfermedades genéticas, enfermedades alérgicas, enfermedades bacterianas, enfermedades neovasculares oculares, enfermedades neovasculares coroidales, enfermedades neovasculares de la retina, y rubeosis (neovascularización del ángulo). Los ejemplos específicos de enfermedades y trastornos asociados con, o caracterizados por angiogénesis indeseada incluyen, pero sin limitar, endometriosis, enfermedad de Crohn, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca avanzada, insuficiencia renal, endotoxemia, síndrome del choque tóxico, osteoartritis, replicación retroviral, deterioro progresivo, meningitis, fibrosis inducida por sílice, fibrosis inducida por amianto, trastorno veterinario, hipercalcemia asociada a tumor maligno, accidente cerebrovascular, choque circulatorio, periodontitis, gingivitis, anemia macrocítica, anemia refractaria y síndrome de supresión del cromosoma 5q.

Los ejemplos de dolor incluyen, pero sin limitar, los descritos en la publicación de patente de EE.UU. 2005/0203142, publicada el 15 de septiembre de 2005. Los tipos específicos de dolor incluyen, pero sin limitar, dolor nociceptivo, dolor neuropático, dolor mixto de dolor nociceptivo y neuropático, dolor visceral, migraña, dolor de cabeza y dolor postoperatorio.

Los ejemplos de dolor nociceptivo incluyen, pero sin limitar, dolor asociado con quemaduras químicas o térmicas, cortes de la piel, contusiones de la piel, osteoartritis, artritis reumatoide, tendinitis y dolor miofascial.

Los ejemplos de dolor neuropático incluyen, pero sin limitar, SDRC tipo I, SDRC tipo II, distrofia simpática refleja (DSR), distrofia neurovascular refleja, distrofia refleja, síndrome de dolor mantenido simpáticamente, causalgia, atrofia ósea de Sudeck, algoneurodistrofia, síndrome hombro-mano, distrofia postraumática, neuralgia del trigémino, neuralgia postherpética, dolor relacionado con el cáncer, dolor del miembro fantasma, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, dolor por lesión de la médula espinal, dolor post-apoplejía central, radiculopatía, neuropatía diabética, dolor post-apoplejía, neuropatía luética, y otras afecciones neuropáticas dolorosas, tales como las inducidas por fármacos tales como vincristina y velcade.

Como se usa en la presente memoria, las expresiones "síndrome de dolor regional complejo", "SDRC" y "SDRC y síndromes relacionados" significan un trastorno de dolor crónico caracterizado por uno o más de los siguientes: dolor, sea espontáneo o provocado, incluyendo alodinia (respuesta dolorosa a un estímulo que normalmente no es doloroso) e hiperalgesia (respuesta exagerada a un estímulo que normalmente es solo ligeramente doloroso); dolor que es desproporcionado con el suceso que lo inicia (p. ej., años de dolor grave después de una torcedura de tobillo); dolor regional que no está limitado a una sola alteración nerviosa periférica; y desregulación autonómica (p.ej., edema, alteración en el flujo sanguíneo e hiperhidrosis) asociada con cambios tróficos de la piel (anomalías en el crecimiento de pelos y uñas y ulceración cutánea).

Los ejemplos de degeneración macular (DM) y síndromes relacionados incluyen, pero sin limitar, los descritos en la publicación de patente de EE.UU. n° 2004/0091455 publicada el 13 de mayo de 2004. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitar, DM atrófica (seca), DM exudativa (húmeda), maculopatía asociada a la edad (MAE), neovascularización coroidal (CNVM), desprendimiento epitelial del pigmento retiniano (PED) y atrofia epitelial del pigmento retiniano (RPE).

Los ejemplos de enfermedades de la piel incluyen, pero sin limitar, las descritas en la publicación de EE.UU. n° 2005/0214328A1, publicada el 29 de septiembre de 2005. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitar, queratosis y síntomas relacionados, enfermedades y trastornos de la piel caracterizados por crecimiento excesivo de la epidermis, acné y arrugas.

Como se usa en la presente memoria, el término "queratosis" se refiere a cualquier lesión en la epidermis caracterizado por la presencia de crecimiento excesivos circunscritos a la capa córnea, incluyendo pero sin limitar, queratosis actínica, queratosis seborreica, queratoacantoma, queratosis folicular (enfermedad de Darier), queratosis folicular invertida, queratodermia palmoplantar (PPK, queratosis palmar y plantar), queratosis pilaris y queratosis en estuco. La expresión "queratosis actínica" se refiere también a la queratosis senil, queratosis senil, de verruga senil, plana seniles, queratosis solar, queratosis o queratoma. La expresión "queratosis seborreica" también se refiere a las verrugas seborreicas, verrugas seniles, o papiloma de células basales. La queratosis se caracteriza por uno o más de los siguientes síntomas: aspecto áspero, escamoso, pápulas eritematosas, placas, espículas o nódulos en las superficies expuestas (por ejemplo, la cara, manos, orejas, cuello, piernas y tórax), excrescencias de la queratina denominadas cuernos cutáneos, hiperqueratosis, telangiectasias, elastosis, lentigos pigmentados, acantosis, paraqueratosis, disqueratosis, papilomatosis, hiperpigmentación de las células basales, atipia celular, figuras mitóticas, adhesión célula-célula anormal, infiltrados inflamatorios densos y prevalencia pequeña de los carcinomas de células escamosas.

Los ejemplos de enfermedades o trastornos de la piel caracterizados por crecimiento excesivos de la epidermis incluyen, pero sin limitar, cualquier afección, enfermedad o trastorno caracterizado por la presencia de crecimiento excesivos de la epidermis, incluyendo pero sin limitar, las infecciones asociadas con el virus del papiloma, queratosis

arsenical, signo de Leser-Trélat, disqueratoma verrugoso (WD), tricotosis espinulosa (TS), eritroqueratodermia variabilis (EKV), ictiosis fetal (ictiosis arlequín), almohadillas de los nudillos, melanoacantoma cutáneo, porokeratosis, psoriasis, carcinoma de células escamosas, papilomatosis confluyente y reticulada (CRP), acrocordones, cuerno cutáneo, enfermedad de Cowden (síndrome de hamartoma múltiple), dermatosis papulosa nigra (DPN), síndrome del nevo epidérmico (ENS), ictiosis vulgar, molusco contagioso, prurigo nodular, y acantosis nigricans (AN).

Los ejemplos de trastornos pulmonares incluyen, pero sin limitar, los descritos en la publicación de EE.UU. nº 2005/0239842A1, publicada el 27 de octubre de 2005. Los ejemplos específicos incluyen hipertensión pulmonar y enfermedades relacionadas. Los ejemplos de hipertensión pulmonar y trastornos relacionados incluyen, pero sin limitar: hipertensión pulmonar primaria (PPH); hipertensión pulmonar secundaria (SPH); PPH familiar; PPH esporádica; hipertensión pulmonar precapilar; hipertensión arterial pulmonar (PAH); hipertensión arterial pulmonar, hipertensión pulmonar idiopática; arteriopatía pulmonar trombótica (TPA); arteriopatía pulmonar plexogénica; hipertensión pulmonar funcional clases I a IV, y la hipertensión pulmonar asociada, relacionados con, o secundaria a la disfunción ventricular izquierda, enfermedad de la válvula mitral, pericarditis constrictiva, estenosis aórtica, miocardiopatía, fibrosis mediastinal, drenaje venoso pulmonar anómalo, enfermedad veno-oclusiva pulmonar, enfermedad vascular del colágeno, enfermedad cardíaca congénita, infección por el virus VIH, fármacos y toxinas tales como fenfluramina, enfermedad cardíaca congénita, hipertensión pulmonar venosa, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, trastornos respiratorios del sueño, trastornos de hipoventilación alveolar, exposición crónica a la altura, enfermedad pulmonar neonatal, displasia alveolo-capilar, anemia de células falciformes, otros trastornos de coagulación, tromboembolia crónica, enfermedad del tejido conectivo, lupus incluyendo lupus eritematoso cutáneo y sistémico, esquistosomiasis, sarcoidosis o hemangiomatosis capilar pulmonar.

Los ejemplos de trastornos relacionados con el amianto incluyen, pero sin limitar, los descritos en la publicación de EE.UU. nº 2005/0100529, publicada el 12 de mayo de 2005. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitar, mesotelioma, asbestosis, derrame pleural maligno, derrame exudativo benigno, placas pleurales, calcificación pleural, engrosamiento pleural difuso, atelectasia redonda, masas fibróticas y cáncer de pulmón.

Los ejemplos de enfermedades parasitarias incluyen, pero sin limitar, las descritas en la publicación de EE.UU. nº 2005/271.963, presentada el 14 de noviembre de 2005. Las enfermedades parasitarias incluyen las enfermedades y trastornos causados por parásitos intracelulares humanos tales como, pero sin limitar, *P. falcifarum*, *P. ovale*, *P. vivax*, *P. malariae*, *L. donovani*, *L. infantum*, *L. aethiopica*, *L. major*, *L. tropica*, *L. mexicana*, *L. braziliensis*, *T. Gondii*, *B. microti*, *B. divergens*, *B. coli*, *C. parvum*, *C. cayetanensis*, *E. histolytica*, *I. belli*, *S. mansonii*, *S. haematobium*, *Trypanosoma ssp.*, *Toxoplasma ssp.*, y *O. volvulus*. Otras enfermedades y trastornos causados por parásitos intracelulares no humanos tales como, pero sin limitar, *Babesia bovis*, *Babesia canis*, *Babesia Gibsoni*, *Besnoitia darlingi*, *Cytauxzoon felis*, *Eimeria ssp.*, *Hammondia ssp.*, y *Theileria ssp.*, también están incluidos. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitar, malaria, babesiosis, tripanosomiasis, leishmaniasis, toxoplasmosis, meningoencefalitis, queratitis, amebiasis, giardiasis, criptosporidiosis, isosporiasis, ciclosporiasis, microsporidiosis, ascariasis, tricuriasis, anquilostomiasis, esrongiloidiasis, toxocariasis, triquinosis, filariasis linfática, la oncocercosis, filariasis, esquistosomiasis y dermatitis causada por esquistosomas animales.

Los ejemplos de trastornos de inmunodeficiencia incluyen, pero sin limitar, los descritos en la solicitud de EE.UU. nº 11/289.723, presentada el 30 de noviembre de 2005. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitar, deficiencia de adenosina desaminasa, deficiencia de anticuerpos con niveles de Ig normales o elevados, ataxia-tenlangiectasia, síndrome de linfocito desnudo, inmunodeficiencia variable común, deficiencia de Ig con hiper-IgM, supresiones de cadena pesada Ig, deficiencia de IgA, la inmunodeficiencia con timoma, disgenesia reticular, síndrome Nezelof, deficiencia selectiva de subclase IgG, hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia, síndrome de Wiscott-Aldrich, agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, inmunodeficiencia combinada severa ligada al cromosoma X.

Los ejemplos de trastornos del SNC incluyen, pero sin limitar, los descritos en la publicación de EE. UU. nº 2005/0143344A1, publicada el 30 de junio de 2005. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitar, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, otros trastornos neuroinmunológicos tales como síndrome de Tourette, delirio, o alteraciones de la consciencia que se producen en un corto período de tiempo, y trastorno amnésico, o deterioros de la memoria discretos que se producen en la ausencia de otras alteraciones del sistema nervioso central.

Los ejemplos de lesiones del SNC y síndromes relacionados incluyen, pero sin limitar, los descritos en la solicitud de EE.UU. nº 11/284.403, presentada el 18 de noviembre de 2005. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitar, lesión/daño del SNC y síndromes relacionados, que incluyen, pero sin limitar, lesión cerebral primaria, lesión cerebral secundaria, lesión cerebral traumática, lesión cerebral focal, lesión axonal difusa, lesión en la cabeza, conmoción cerebral, síndrome de posconmoción cerebral, contusión cerebral y laceración, hematoma subdural, hematoma epidérmico, epilepsia postraumática, estado vegetativo crónico, SCI (lesión de la médula espinal) completa, SCI incompleta, SCI aguda, SCI subaguda, SCI crónica, síndrome medular central, síndrome de Brown-Sequard, síndrome medular anterior, síndrome de cono medular, síndrome de la cola de caballo, choque neurogénico, choque medular, alteración del nivel de conciencia, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, pérdida de memoria, mareos, diplopía, visión borrosa, inestabilidad emocional, trastornos del sueño, irritabilidad, incapacidad

para concentrarse, nerviosismo, alteraciones del comportamiento, déficit cognitivo y convulsiones.

- Otras enfermedades o trastornos incluyen, pero sin limitar, enfermedades víricas, genéticas, alérgicas y autoinmunitarias. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitar, VIH, hepatitis, síndrome de estrés respiratorio del adulto, enfermedades de resorción ósea, enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas, dermatitis, fibrosis quística, choque séptico, sepsias, choque endotóxico, choque hemodinámico, síndrome séptico, lesión por reperfusión postisquémica, meningitis, psoriasis, enfermedad fibrótica, caquexia, enfermedad de injerto contra huésped, rechazo de injerto, enfermedad autoinmunitaria, espondilitis reumatoide, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria del intestino, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, ENL en la lepra, daño por radiación, cáncer, asma o lesión alveolar hiperóxica.
- Los ejemplos de aterosclerosis y afecciones relacionadas incluyen, pero sin limitar, las descritas en la publicación de EE.UU. nº 2002/0054899, publicada el 9 de mayo de 2002. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitar, todas las formas de afecciones que implican aterosclerosis, incluyendo reestenosis después de intervención vascular tal como angioplastia, colocación de endoprótesis vascular, aterectomía e injerto. Están contempladas por la invención todas las formas de intervención vascular, incluyendo enfermedades del sistema cardiovascular y renal, tales como,
- pero sin limitar, la angioplastia renal, intervención coronaria percutánea (ICP), angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP), angioplastia transluminal percutánea carotídea (PTA), revascularización coronaria, angioplastia con implantación de endoprótesis vascular, intervención transluminal percutánea periférica de las arterias ilíaca, femoral o poplítea, e intervención quirúrgica usando injertos artificiales impregnados. La siguiente tabla proporciona una lista de las arterias sistémicas principales que pueden necesitar tratamiento, todas las cuales están contempladas en la invención.

Arteria	Zonas del cuerpo suministradas
Axilar	Hombro y axila
Braquial	Parte superior del brazo
Braquiocefálica	Cabeza, cuello y brazo
Celiaca	Se divide en arterias gástrica izquierda, esplénica y hepática
Carótida común	Cuello
Iliaca común	Se divide en arterias ilíacas externa e interna
Coronaria	Corazón
Femoral profunda	Muslo
Digital	Dedos
Dorsal del pie	Pies
Carótida externa	Cuello y regiones externas de la cabeza
Iliaca externa	Arteria femoral
Femoral	Muslo
Gástrica	Estómago
Hepática	Hígado, vesícula biliar, páncreas y duodeno
Mesentérica inferior	Colon descendente, recto y pared pélvica
Carótida interna	Cuello y regiones internas de la cabeza
Iliaca interna	Recto, vejiga urinaria, genitales externos, músculos del glúteo, útero y vagina
Gástrica izquierda	Esófago y estómago
Sacra media	Sacro
Ovárica	Ovarios
Arco palmar	Mano
Peronea	Pantorrilla
Poplítea	Rodilla
Tibial posterior	Pantorrilla
Pulmonar	Pulmones

Arteria	Zonas del cuerpo suministradas
Radial	Antebrazo
Renal	Riñón
Esplénica	Estómago, páncreas y bazo
Subclavia	Hombro
Mesentérica superior	Páncreas, intestino delgado, colon ascendente y transversal
Testicular	Testículos
Cubital	Antebrazo

- Los ejemplos de sueño disfuncional y síndromes relacionados incluyen, pero sin limitar, los descritos en la publicación de EE.UU. nº2005/0222209A1, publicada el 6 de octubre de 2005. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitar, ronquidos, apnea del sueño, insomnio, narcolepsia, síndrome de piernas inquietas, terrores nocturnos, sonambulismo, ingesta nocturna y sueño disfuncional asociado con afecciones neurológicas o inflamatorias crónicas. Las afecciones neurológicas o inflamatorias crónicas, incluyen, pero sin limitar, síndrome de dolor regional complejo, lumbalgia crónica, dolor musculoesquelético, artritis, radiculopatía, dolor asociado con el cáncer, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, dolor visceral, dolor de la vejiga, pancreatitis crónica, neuropatías (diabética, post-herpética, traumática o inflamatoria), y trastornos neurodegenerativos tales como la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, enfermedad de Huntington; braquinesia; rigidez muscular; temblor parkinsoniano; marcha parkinsoniana; congelación del movimiento; depresión; memoria a largo plazo defectuosa, síndrome de Rubinstein-Taybi (RTS); demencia; inestabilidad postural; trastornos hipocinéticos; trastornos de sinucleína; atrofia de sistemas múltiples; degeneración estriatonigral; atrofia olivopontocerebelosa; síndrome de Shy-Drager; enfermedad de la motoneurona con características parkinsonianas; demencia con cuerpos de Lewy; trastornos asociados a la patología tau; parálisis supranuclear progresiva; degeneración corticobasal; demencia frontotemporal; trastornos de patología amiloide; deterioro cognitivo leve; enfermedad de Alzheimer con parkinsonismo; enfermedad de Wilson; enfermedad de Hallervorden-Spatz; enfermedad de Chediak-Hagashi; ataxia espinocerebelosa SCA-3; distonía-parkinsonismo ligado a cromosoma X; enfermedad priónica; trastornos hiperkinéticos; corea; balismo; temblores distónicos; esclerosis lateral amiotrófica (ELA); traumatismo del SNC y mioclonias
- Los ejemplos de hemoglobinopatía y trastornos relacionados incluyen, pero sin limitar, los descritos en la publicación de EE.UU. nº2005/0143420A1, publicada el 30 de junio de 2005. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitar, hemoglobinopatía, anemia de células falciformes y cualquier otro trastorno relacionado con la diferenciación de células CD34+.
- Los ejemplos de trastornos relacionados con el $TNF\alpha$ incluyen, pero sin limitar, los descritos en los documentos, WO 98/03502 y WO 98/54170. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitar, endotoxemia o síndrome de choque tóxico; caquexia; síndrome de dificultad respiratoria del adulto; enfermedades de resorción ósea como la artritis; hipercalcemia; reacción de injerto contra huésped; malaria cerebral; inflamación; crecimiento tumoral; enfermedades pulmonares inflamatorias crónicas; lesión por reperfusión; infarto de miocardio; accidente cerebrovascular; choque circulatorio; artritis reumatoide; enfermedad de Crohn; infección por el VIH y el SIDA; otros trastornos tales como la artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis y otras afecciones artríticas; choque séptico, sepsia, choque endotóxico, enfermedad injerto contra huésped, emaciación, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, ENL en la lepra, VIH, SIDA, e infecciones oportunistas en el SIDA; trastornos relacionados con el AMPc tales como el choque séptico, sepsia, choque endotóxico, choque hemodinámico y síndrome séptico; lesión por reperfusión posisquémica, malaria, infección micobacteriana, meningitis, psoriasis, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad fibrótica, caquexia, rechazo de injerto, afecciones oncogénicas o cancerosas, asma, enfermedad autoinmunitaria; daños por radiación y lesión alveolar hiperóxica; infecciones víricas; tales como las causadas por los virus del herpes; conjuntivitis vírica; o atópica dermatitis.
- En otras realizaciones, también se abarca el uso de compuestos de esta invención en diferentes aplicaciones inmunológicas, en particular, como adyuvantes de vacuna, en particular adyuvantes de vacuna anticáncer, como se describe en la solicitud provisional de EE.UU. 60/712.823, presentada el 1 de septiembre de 2005. Este aspecto de la invención también se refiere a los usos de los compuestos de esta invención en combinación con vacunas para tratar o prevenir el cáncer o enfermedades infecciosas, y varios otros usos de compuestos inmunomoduladores, tales como reducción o desensibilización de reacciones alérgicas.
- Las dosis de un compuesto de esta invención, o una de sus sales, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptable, varían dependiendo de factores tales como: indicación específica que se va a tratar, prevenir o controlar; edad y afección de un paciente; y la cantidad de segundo agente activo usado, si lo hay. En general, un compuesto de esta invención, o una de sus sales, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptable, se puede usar en una cantidad de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg por día, y se puede ajustar de una forma convencional (p. ej., la misma cantidad administrada cada día del periodo de tratamiento, prevención o control), en

ciclos (p. ej., una semana si, una semana no), o en una cantidad que aumenta y disminuye a lo largo del curso del tratamiento, prevención o control.

- En otras realizaciones, la dosis puede ser de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 25 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 30 mg, o de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg.

Segundos agentes activos

- 10 Un compuesto de esta invención, o una de sus sales, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptable, se puede combinar con otros compuestos farmacológicamente activos ("segundos agentes activos") en usos y composiciones de la invención. Se cree que determinadas combinaciones pueden funcionar de forma sinérgica en el tratamiento de tipos particulares de enfermedades o trastornos, y afecciones y síntomas asociados con dichas enfermedades o trastornos. Un compuesto de esta invención o una de sus sales, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptable, también puede funcionar para aliviar los efectos adversos asociados con determinados segundos agentes activos y viceversa.

Se puede usar uno o más segundos principios o agentes activos en los usos y composiciones de la invención. Los segundos agentes activos pueden ser moléculas grandes (p. ej. proteínas) o moléculas pequeñas (p. ej., moléculas inorgánicas sintéticas, organometálicas u orgánicas).

- 20 Los ejemplos de agentes activos moléculas grandes incluyen, pero sin limitar, factores de crecimiento hematopoyéticos, citoquinas y anticuerpos monoclonales y policlonales. Los ejemplos específicos de agentes activos son anticuerpos monoclonales anti-CD40 (tales como, por ejemplo, SGN-40); inhibidores de la histona desacetilasa (tales como, por ejemplo, SAHA y LAQ 824); inhibidores de la proteína de choque térmico 90 (tales como, por ejemplo, 17-AAG); inhibidores de la quinasa receptor del factor de crecimiento similar a insulina 1; inhibidores de la quinasa receptor del factor de crecimiento vascular endotelial (tales como, por ejemplo, PTK787); inhibidores del receptor del factor de crecimiento insulínico; inhibidores de la ácido lisofosfatídico-aciltransferasa; inhibidores de quinasa IκB; inhibidores de p38MAPK; inhibidores del EGFR (tales como, por ejemplo, gefitinib y erlotinib HCL); anticuerpos de HER-2 (tales como, por ejemplo, trastuzumab (Herceptin®) y pertuzumab (Omnitarg™)); anticuerpos de VEGFR (tales como, por ejemplo, bevacizumab (Avastin™)); inhibidores del VEGFR (tales como, por ejemplo, inhibidores de quinasa específicos de flk-1, SU5416 y ptk787/zk222584); inhibidores de PI3K (tales como, por ejemplo, wortmanina); inhibidores de C-Met (tales como, por ejemplo, PHA-665752); anticuerpos monoclonales (tales como, por ejemplo, rituximab (Rituxan®), tositumomab (Bexxar®), edrecolomab (Panorex®) y G250); y anticuerpos anti-TNF-α. Los ejemplos de agentes activos moléculas pequeñas incluyen, pero sin limitar, agentes anticáncer moléculas pequeñas y antibióticos (p. ej., claritromicina).
- 35 Los segundos compuestos activos específicos que se pueden combinar con compuestos de esta invención varían dependiendo de la indicación específica que se va a tratar, prevenir o controlar.

- Por ejemplo, para el tratamiento, prevención o control del cáncer, los segundos agentes activos incluyen, pero sin limitar: semaxanib, ciclosporina; etanercept; doxiciclina; bortezomib; acivicina; aclarubicina; hidroclicloruro de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleucina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; amsacrina; anastrozol; antramicina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; hidroclicloruro de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina, brequinar sódico; bropirimina, busulfán; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetímero; carboplatino; carmustina, hidroclicloruro de carubicina; carzelesina; cedefingol; celecoxib; cloramucilo; cirolemicina; cisplatino; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; dactinomicina; hidroclicloruro de daunorubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquna; docetaxel; doxorubicina; hidroclicloruro de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; hidroclicloruro de eflornitina; elsamitricina; enloplatino; enpromato; epipropidina; hidroclicloruro de epirubicina; erbulozol; hidroclicloruro de esorubicina; estramustina; fosfato sódico de estramustina; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; hidroclicloruro de fadrozol; fazarabina; fenretinida; flouxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flurocitabina; fosquidona; fostriecina sódica; gemcitabina; hidroclicloruro de gemcitabina; hidroxiurea; hidroclicloruro de idarubicina; ifosfamida; ilmofofina; iroplatino; irinotecán; hidroclicloruro de irinotecán; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolida; hidroclicloruro de liarozol; lometrexol sódico; lomustina; hidroclicloruro de losoxantrona; masoprocol; maitansina; hidroclicloruro de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sódico; metoprina; metureda; mitindornida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano, hidroclicloruro de mitoxantrona, ácido micofenólico; nocodazol; nogalamina; ormaplatino; oxisuran; paclitaxel; pegaspargasa; peliomina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromano; piposulfano; hidroclicloruro de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero sódico; porfíromicina; prednimustina; hidroclicloruro de procarbazona; puomicina; hidroclicloruro de puomicina; pirazofurina; riboprina; safingol; hidroclicloruro de safingol; semustina; simtrazeno; esparfosato sódico; esparomicina; hidroclicloruro de espirogermanio; espiromustina; spiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalán

sódico; taxotere; tegafur; hidrocloreuro de teloxantrona; temoporquina; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepá; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; hidrocloreuro de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vaporeotida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato, sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina; e hidrocloreuro de zorubicina.

Otros segundos agentes incluyen, pero sin limitar: 20-epi-1,25-dihidroxivitamina D3; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleukina; 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 morfogenética antidorsalizante 1; antiandrógeno, carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplastón; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina; moduladores de genes de apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina desaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrón; azatoxina; azatirosina; derivados de baccatina III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilestaurosoprina, derivados de beta lactama; beta-aletina; betaclamina B; ácido betulínico; inhibidor del bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilpermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; butionina sulfoximina; breflato; bropirimina; budotitano; calcipotriol; calfofina C; derivados de camptotecina; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado de cartílago; carzelesina; inhibidores de la caseína quinasa (ICOS); castanoespermina; cecropina B; cetorelix; clorinas; sulfonamida de cloroquinóxalina; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; dehidrodidemina B; deslorelinea; dexametasona; dexifosfamida; dextrazoxano; dexverapamilo; diazicuona; didemina B; dietilnoespermina; dihidro-5-azacitidina; dihidrotaxol; dioxamicina; difenil-espiromustina; docetaxel; docosanol; dolasatrón; doxifluridina; 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; hidrolcoruro de fluorodaunorubicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; texafirina de gadolinio; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatión; hepsulfam; heregulina; hexamitilen-bisacetamida; hipericina; ácido ibandrónico; idarubicina; idoxifeno; idramantona; ilomfosina; ilomastat; imatinib (Gleevec®); imiquimod; péptidos inunoestimulantes; inhibidor del receptor del factor de crecimiento de tipo insulina 1; agonistas de interferón; interferones; interleuquinas; iobenguano; yododoxorubicina; 4-ipomeanol; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasatrón; jasplakinolida; kahalalida F; triacetato de lamelarina-N; lanreotida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinano; leptolastatina; letrozol; factor inhibidor de leucemia; interferón alfa de leucocitos; leuprolida+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 metaloproteinas de la matriz; menogaril; merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; mitotoxina factor de crecimiento de fibroblastos-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; Erbitux, gonadotropina coriónica humana; monofosforil lípido A+pared celular micobacteriana sk; mopidamol; agente anticanceroso de mostaza; micaperóxido B; extracto de pared celular micobacteriana; miriaporona; N-acetildinalina; benzamidas N-sustituidas; nafarelina; nagrestip; naloxona+pentazocina; napavina; nafterpina; nartogastim; nedaplatino; nemorubicina; ácido neridróico; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante de nitrógeno; nitruilina; oblimersen (Genasense®); O6-bencilguanina; octreotida; oquicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetrón; ondansetrón; oracina; inductor de citocina oral; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; paclitaxel; análogos de paclitaxel, derivados de paclitaxel; palauamina; palmitoilirizoxina; ácido pamidróico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargasa; peldesina; polisulfato de pentosán sódico; pentostatina; pentrozol; perflubron; perfosfamida; alcohol perilílico; fenazinomicina; acetato de fenilo; inhibidores de fosfatasa; picibanilo; hidrocloreuro de pilocarpina; pirarubicina; piritrexim; placetina A; placetina 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 de 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 polioxietileno 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; sarcotifol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; inhibidor derivado de senescencia 1; oligonucleótidos de sentido directo; 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; espongiastatina 1; escualamina; estipiamida; inhibidores de estromelina; sulfinosina; antagonistas del péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista; suramina; swainsonina; talimustina; metodida de tamoxifeno; tauromustina; 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; tirfostinas; 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 estimálámero de zinostatina.

Los segundos agentes activos específicos incluyen, pero sin limitar, 2-metoxiestradiol, telomestatina, inductores de la apoptosis en células de mieloma múltiple (tales como, por ejemplo, TRAIL), estatinas, semaxanib, ciclosporina, etanercept, doxiciclina, bortezomib, oblimersen (Genasense[®]), remicade, docetaxel, celecoxib, melfalán, dexametasona (Decadron[®]), esteroides, gemcitabina, cisplatino, temozolomida, etopósido, ciclofosfamida, temodar, carboplatino, procarbazona, gliadel, tamoxifeno, topotecán, Tykerb[®] (lapatinib), metotrexato, Arisa[®], taxol, taxotere, fluorouracilo, leucovorina irinotecán, xeloda, CPT-11, interferón alfa, interferón alfa pegilado (por ejemplo, PEG-INTRON-A), 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 de arsénico, vincristina, doxorubicina (Doxil[®]), paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, fosfato sódico de estramustina (Emcyt[®]), sulindaco y etopósido.

Igualmente, los ejemplos específicos de segundos agentes específicos según las indicaciones que se van a tratar, prevenir o controlar, se pueden encontrar en las siguientes referencias: patentes de EE.UU. n° 6.281.230 y 5.635.517; solicitudes de EE.UU. n° 10/411.649, 10/483.213, 10/411.656, 10/693.794, 10/699.154 y 10/981.189; y solicitudes provisionales de EE.UU. n° 60/554.923, 60/565.172, 60/626.975, 60/630.599, 60/631.870 y 60/533.862.

Los ejemplos de segundos agentes activos que se pueden usar para tratar, prevenir y/o controlar el dolor incluyen, pero sin limitar, productos terapéuticos convencionales usados para tratar o prevenir el dolor tales como antidepresivos, anticonvulsivos, antihipertensivos, ansiolíticos, bloqueadores de los canales de calcio, relajantes musculares, analgésicos no narcóticos, analgésicos opioides, antiinflamatorios, inhibidores de la cox-2, agentes inmunomoduladores, agonistas o antagonistas de receptores alfa-adrenérgicos, agentes inmunosupresores, corticosteroides, oxígeno hiperbárico, ketamina, otros agentes anestésicos, antagonistas de NMDA, y otros productos terapéuticos que se encuentran, por ejemplo, en la *Physician's Desk Reference* 2003. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitar, acetato del ácido salicílico (Aspirina[®]), celecoxib (Celebrex[®]), Enbrel[®], ketamina, gabapentina (Neurontin[®]), fenitoína (Dilantin[®]), carbamazepina (Tegretol[®]), oxcarbazepina (Trileptal[®]), ácido valproico (Depakene[®]), sulfato de morfina, hidromorfona, prednisona, griseofulvina, pentonium, alendronato, difenhidramida, guanetidina, ketorolaco (Acular[®]), tirocalcitonina, dimetilsulfóxido (DMSO), clonidina (Catapress[®]), bretilio, ketanserina, reserpina, droperidol, atropina, fentolamina, bupivacaína, lidocaína, paracetamol, nortriptilina (Pamelor[®]), amitriptilina (Elavil[®]), imipramina (Tofranil[®]), doxepina (Sinequan[®]), clomipramina (Anafranil[®]), fluoxetina (Prozac[®]), sertralina (Zoloft[®]), nefazodona (Serzone[®]), venlafaxina (Effexor[®]), trazodone (Desyrel[®]), bupropión (Wellbutrin[®]), mexiletina, nifedipino, propranolol, tramadol, lamotrigina, ziconotida, ketamina, dextrometorfano, benzodiazepinas, baclofeno, tizanidina y fenoxibenzamina.

Los ejemplos de segundos agentes activos que se pueden usar para tratar, prevenir y/o controlar la DM y síndromes relacionados incluyen, pero sin limitar, un esteroide, un sensibilizador de luz, una integrina, un antioxidante, un interferón, un derivado de xantina, una hormona de crecimiento, un factor neurotrófico, un regulador de la neovascularización, un anticuerpo anti-VEGF, una prostaglandina, un antibiótico, un fitoestrógeno, un compuesto antiinflamatorio o un compuesto antiangiogénico, o una de sus combinaciones. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitar, verteporfina, purlitin, un esteroide angiostático, rhuFab, interferón-2α, pentoxifilina, etiopurpurina de estaño, motexafina luteo, 9-fluoro-11,21-dihidroxi-16,17-1-metiletilidibis(oxi)pregna-1,4-dieno-3,20-diona, latanoprost (véase la patente de EE.UU. n° 6.225.348), tetraciclina y sus derivados, rifamicina y sus derivados, macrólidos, metronidazol (patentes de EE.UU. n° 6.218.369 y 6.015.803), genisteína, genistina, 6'-O-Mal genistina, 6'-O-Ac genistina, daidzeirina, daidzina, 6'-O-Mal daidzina, 6'-O-Ac daidzina, gliciteína, glicitina, 6'-O-Mal glicitina, biocanina A, formononetina (patente de EE.UU. n° 6.001.368), acetónido de triamcinolona, dexametasona (patente de EE.UU. n° 5.770.589), talidomida, glutatión (patente de EE.UU. n° 5.632.984), factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF), factor de crecimiento transformante b (TGF-β), factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), factor activador de plasminógeno tipo 2 (PAI-2), EYE101 (Eyetech Pharmaceuticals), LY333531 (Eli Lilly), Miravant, y implante RETISERT (Bausch & Lomb).

Los ejemplos de segundos agentes activos que se pueden usar para tratar, prevenir y/o controlar enfermedades de la piel incluyen, pero sin limitar, queratolíticos, retinoides, α-hidroxiácidos, antibióticos, colágeno, toxina botulínica, interferón, esteroides y agentes inmunomoduladores. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitar, 5-fluorouracilo, masoprocol, ácido tricloroacético, ácido salicílico, ácido láctico, lactato amónico, urea, tretinoína, isotretinoína, antibióticos, colágeno, toxina botulínica, interferón, corticosteroide, ácido transretinoico y colágenos tales como colágeno placentario humano, colágeno placentario animal, Dermalogen, AlloDerm, Fascia, Cymetra, Autologen, Zyderm, Zyplast, Resoplast e Isolagen.

Los ejemplos de segundos agentes activos que se pueden usar para tratar, prevenir y/o controlar la hipertensión pulmonar y trastornos relacionados incluyen, pero sin limitar, anticoagulantes, diuréticos, glicósidos cardíacos,

- bloqueadores de canales del calcio, vasodilatadores, análogos de prostaciclina, antagonistas de endotelina, inhibidores de fosfodiesterasa (p. ej., inhibidores de PDE V), inhibidores de endopeptidasa, agentes que disminuyen los lípidos, inhibidores de tromboxano, y otros productos terapéuticos que se sabe que reducen la presión de la arteria pulmonar. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitar, warfarina (Coumadin[®]), un diurético, un glicósido cardíaco, digoxina-oxígeno, diltiazem, nifedipina, un vasodilatador tal como prostaciclina (p. ej., prostaglandina 12 (PG12), epoprostenol (EPO, Floran[®]), treprostnilo (Remodulin[®]), óxido nítrico (NO), bosentano (Tracleer[®]), amlodipina, epoprostenol (Floran[®]), treprostnilo (Remodulin[®]), prostaciclina, tadalatilo (Cialis[®]), simvastatina (Zocor[®]), omapatrilat (Vanlev[®]), irbesartano (Avapro[®]), pravastatina (Pravachol[®]), digoxina, L-arginina, iloprost, betaprost y sildenafil (Viagra[®]).
- Los ejemplos de segundos agentes activos que se pueden usar para tratar, prevenir y/o controlar trastornos relacionados con el amianto incluyen, pero sin limitar, antraciclina, platino, agente alquilante, oblimersen (Genasense[®]), cisplatino, ciclofosfamida, temodar, carboplatino, procarbazona, gliadel, tamoxifeno, topotecán, metotrexato, taxotere, irinotecán, 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 de arsénico, vincristina, doxorubicina (Doxil[®]), paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, bleomicina, hialuronidasa, mitomicina C, mepacrina, tiotepa, tetraciclina y gemcitabina.
- Los ejemplos de segundos agentes activos que se pueden usar para tratar, prevenir y/o controlar enfermedades parasitarias incluyen, pero sin limitar, cloroquina, quinina, quinidina, pirimetamina, sulfadiazina, doxiciclina, clindamicina, mefloquina, halofantrina, primaquina, hidroxicloroquina, proguanilo, atovaquona, azitromicina, suramina, pentamidina, melarsoprol, nifurtimox, benznidazol, amfotericina B, compuestos de antimonio pentavalentes (p. ej., estiboglucuronato sódico), interferón gamma, itraconazol, una combinación de promastigotos muertos y BCG, leucovorina, corticosteroides, sulfonamida, espiramicina, IgG (serología), trimetoprim y sulfametoxazol.
- Los ejemplos de segundos agentes activos que se pueden usar para tratar, prevenir y/o controlar trastornos de inmunodeficiencia incluyen, pero sin limitar: antibióticos (terapéuticos o profilácticos) tales como, pero no limitados a, ampicilina, claritromicina, tetraciclina, penicilina, cefalosporinas, estreptomina, kanamicina y eritromicina; antivirales tales como, pero sin limitar, amantadina, rimantadina, aciclovir y ribavirina; inmunoglobulina; plasma; fármacos de potenciación inmunológica tales como, pero sin limitar, levamisol e isoprinosina; agentes biológicos tales como, pero sin limitar, gammaglobulina, factor de transferencia, interleuquinas e interferones; hormonas tales como, pero sin limitar, las tíasicas; y otros agentes inmunológicos tales como, pero sin limitar, estimulantes de células B (p. ej., BAFF/BlyS), citoquinas (p. ej., IL-2, IL-4 e IL-5), factores de crecimiento (p. ej., TGF- α), anticuerpos (p. ej., anti-CD40 e IgM), oligonucleótidos que contienen patrones CpG no metilados, y vacunas (p. ej., vacunas peptídicas virales y tumorales).
- Los ejemplos de segundos agentes activos que se pueden usar para tratar, prevenir y/o controlar trastornos del SNC incluyen, pero sin limitar: un agonista o antagonista de dopamina, tal como, pero sin limitar, levodopa, L-DOPA, cocaína, α -metil-tirosina, reserpina, tetrabenazina, benzotropina, pargilina, mesilato de fenodolpam, cabergolina, dihidrocloruro de pramipexol, ropinorol, hidroclicloruro de amantadina, hidroclicloruro de selegilina, carbidopa, mesilato de pergolida, Sinemet CR y Symmetrel; un inhibidor de MAO, tal como, pero sin limitar, iproniazida, clorgilina, fenelzina e isocarboxazida; un inhibidor de COMT, tal como, pero sin limitar, tolcapona y entacapona; un inhibidor de colinesterasa, tal como, pero sin limitar, salicilato de fisoestigmina, sulfato de fisoestigmina, bromuro de fisoestigmina, bromuro de meoestigmina, metilsulfato de neoestigmina, cloruro de ambenonim, cloruro de edrofonio, tacrina, cloruro de pralidoxima, cloruro de obidoxima, bromuro de trimedoxima, diacetilmonoxima, endrofonio, piridostigmina y demecario; un agente antiinflamatorio, tal como, pero sin limitar, naproxeno sódico, diclofenaco sódico, diclofenaco potásico, celecoxib, sulindaco, oxaprozina, diflunisal, etodolaco, meloxicam, ibuprofeno, ketoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, inmunoglobulina Rho-D, micofenilato de mofetilo, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofeno, indometacina, sulindaco, ácido mefenámico, meclofenamato sódico, tolmetina, ketorolaco, diclofenaco, flurbiprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileutona, aurotioglucosa, tiomalato sódico de oro, auranofina, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecida, sulfipirazona y benzbromarona o betametasona y otros glucocorticoides; y un agente antiemético, tal como, pero sin limitar, metoclopramida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetobenzamida, ondansetrona, granisetrona, hidroxizina, monoetanolamina de acetil-leucina, alizaprida, azasetrona, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclizina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetrona, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxiperndilo, pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetrahydrocannabinol, tietilperazina, tiopropirazona, tropisetrona, y una de sus mezclas.
- Los ejemplos de segundos agentes activos que se pueden usar para tratar, prevenir y/o controlar lesiones del SNC y síndromes relacionados incluyen, pero sin limitar: agentes inmunomoduladores, agentes inmunosupresores, antihipertensivos, anticonvulsivos, agentes fibrinolíticos, agentes antiplaquetarios, antipsicóticos, antidepresivos, benzodiazepinas, buspirona, amantadina, y otros agentes conocidos o convencionales usado en pacientes con lesión/daño del SNC y síndromes relacionados. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitar: esteroides (p. ej.,

glucocorticoides, tales como, pero sin limitar, metilprednisolona, dexametasona y betametasona); un agente antiinflamatorio, incluyendo, pero sin limitar, naproxeno sódico, diclofenaco sódico, diclofenaco potásico, celecoxib, sulindaco, oxaprozina, diflunisal, etodolaco, meloxicam, ibuprofeno, ketoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, inmunoglobulina Rho-D, micofenilato de mofetilo, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofeno, indometacina, sulindaco, ácido mefenámico, meclofenamato sódico, tolmetina, ketorolaco, diclofenaco, flurbiprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileutona, aurotioglucosa, tiomalato sódico de oro, auranofina, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecida, sulfipirazona y benzbromarona; un análogo de cAMP incluyendo, pero sin limitar, db-cAMP; un agente que comprende un fármaco de metilfenidato, que comprende l-treo-metilfenidato, d-treo-metilfenidato, dl-treometilfenidato, l-eritro-metilfenidato, d-eritro-metilfenidato, dl-eritro-metilfenidato, y una de sus mezclas; y un agente diurético tal como, pero sin limitar, manitol, furosemida, glicerol y urea.

Los ejemplos de segundos agentes activos que se pueden usar para tratar, prevenir y/o controlar el sueño disfuncional y síndromes relacionados incluyen, pero sin limitar, un agente antidepresivo tricíclico, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, un agente antiepiléptico (gabapentina, pregabalina, carbamazepina, oxcarbazepina, levitiracetam, topiramato), un agente antiarrítmico, un agente bloqueador de canales del sodio, un inhibidor selectivo de mediadores inflamatorios, un agente opiáceo, un segundo compuesto inmunomodulador, un agente de combinación, y otros agentes conocidos o convencionales usados en la terapia del sueño. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitar, Neurontin, oxicontina, morfina, topiramato, amitriptilina, nortriptilina, carbamazepina, levodopa, L-DOPA, cocaína, α -metil-tirosina, reserpina, tetrabenazina, benzotropina, pargilina, mesilato de fenodolpam, cabergolina, dihidrocloruro de pramipexol, ropinorol, hidrocloruro de amantadina, hidrocloruro de selegilina, carbidopa, mesilato de pergolida, Sinemet CR, Symmetrel, iproniazida, clorgilina, fenelzina, isocarboxazida, tolcapona, entacapon, salicilato de fisoestigmina, sulfato de fisoestigmina, bromuro de fisoestigmina, bromuro de meoestigmina, metilsulfato de neoestigmina, cloruro de ambenonim, cloruro de edrofonio, tacrina, cloruro de pralidoxima, cloruro de obidoxima, bromuro de trimedoxima, diacetilmonoxima, endrofonio, piridostigmina, demecario, naproxeno sódico, diclofenaco sódico, diclofenaco potásico, celecoxib, sulindaco, oxaprozina, diflunisal, etodolaco, meloxicam, ibuprofeno, ketoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, inmunoglobulina Rho-D, micofenilato de mofetilo, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, paracetamol, indometacina, sulindaco, ácido mefenámico, meclofenamato sódico, tolmetina, ketorolaco, diclofenaco, flurbiprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileutona, aurotioglucosa, tiomalato sódico de oro, auranofina, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecida, sulfipirazona, benzbromarona, betametasona y otros glucocorticoides, metoclopramida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetobenzamida, ondansetrona, granisetrona, hidroxizina, monoetanolamina de acetil-leucina, alizaprida, azasetrona, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclizina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetrona, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxiperndilo, pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetrahidrocannabinol, tieliperazina, tiopropirazina, tropisetrona, y una de sus mezclas.

Los ejemplos de segundos agentes activos que se pueden usar para tratar, prevenir y/o controlar la hemoglobinopatía y trastornos relacionados incluyen, pero sin limitar: interleuquinas, tales como IL-2 (incluyendo IL-2 recombinante ("rIL2") e IL-2 de virus de la viruela del canario), IL-10, IL-12 e IL-18; interferones, tales como interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-n1, interferón alfa-n3, interferón beta-1a e interferón gamma-1b; y G-CSF; hidroxiurea; butiratos o derivados de butirato; óxido nítrico; HEMOXIN™ (NIPRISAN™; véase la patente de Estados Unidos nº 5.800.819); antagonistas de canales de Gardos tales como clotrimazol y derivados de triarilmetano; deferroxamina; proteína C; y transfusiones de sangre, o de un sustituto de sangre tal como Hemospan™ o Hemospan™ PS (Sangart).

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

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

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

Terapia cíclica

En algunas realizaciones, los agentes profilácticos o terapéuticos de la invención se administran cíclicamente a un paciente. La terapia cíclica implica la administración de un agente activo durante un período de tiempo, seguido de un descanso durante un período de tiempo, y repetir esta administración secuencial. La terapia cíclica puede reducir el desarrollo de resistencia a una o más de las terapias, evitar o reducir los efectos secundarios de una de las terapias, y/o mejorar la eficacia del tratamiento.

Por consiguiente, en una realización específica de la invención, un compuesto de la invención se administra diariamente en una sola dosis o en dosis divididas en un ciclo de cuatro a seis semanas con un período de descanso de aproximadamente una semana o dos semanas. La invención permite además incrementar la frecuencia, el número y la duración de los ciclos de dosificación. Así, otra realización específica de la invención abarca la administración de un compuesto de la invención durante más ciclos de los que son típicos cuando se administra solo. En otra realización específica más de la invención, un compuesto de la invención se administra durante un número de ciclos mayor del que típicamente provocaría toxicidad limitante de la dosis en un paciente al que no se estuviera administrando también el segundo principio activo.

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

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

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

Composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas

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

Las composiciones farmacéuticas y las formas farmacéuticas de la invención también pueden comprender uno o más principios activos adicionales. Los ejemplos de principios activos segundos, o adicionales, opcionales se han descrito anteriormente.

Las formas farmacéuticas unitarias simples de la invención son adecuadas para la administración oral, en mucosa (p. ej., nasal, sublingual, vaginal, bucal o rectal), parenteral (p. ej., subcutánea, intravenosa, inyección de bolo, intramuscular o intraarterial), tópica (p. ej., gotas oculares u otras preparaciones oftálmicas), transdérmica o transcutánea a un paciente. Los ejemplos de formas farmacéuticas incluyen, pero sin limitar: comprimidos; comprimidos oblongos; cápsulas, tales como cápsulas de gelatina elásticas blandas; sellos; trociscos; pastillas para chupar; dispersiones; supositorios; polvos; aerosoles (p. ej., pulverizadores o inhaladores nasales); geles; formas farmacéuticas líquidas adecuadas para administración oral o en mucosa a un paciente, incluyendo suspensiones (p. ej., suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite), disoluciones y elixires; formas farmacéuticas líquidas adecuadas para la administración parenteral a un paciente; gotas oculares u otras preparaciones oftálmicas adecuadas para la administración tópica; y sólidos estériles (p. ej., sólidos cristalinos o amorfos) que pueden reconstituirse para proporcionar formas farmacéuticas líquidas para la administración parenteral a un paciente.

La composición, la conformación y el tipo de las formas farmacéuticas de la invención variarán típicamente

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

Las composiciones farmacéuticas y las formas farmacéuticas típicas comprenden uno o más excipientes. Los excipientes adecuados son muy conocidos para los expertos en la técnica de la farmacia, y en la presente memoria se proporcionan ejemplos no limitantes de excipientes adecuados. Que un excipiente particular sea adecuado para la incorporación en una composición farmacéutica o forma farmacéutica depende de una variedad de factores muy conocidos en la técnica, incluyendo, pero sin limitar, el modo en el que la forma farmacéutica se administrará a un paciente. Por ejemplo, formas farmacéuticas orales tales como comprimidos pueden contener excipientes no adecuados para el uso en formas farmacéuticas parenterales. La idoneidad de un excipiente particular también puede depender de los principios activos específicos de la forma farmacéutica. Por ejemplo, la descomposición de alguno de los principios activos puede acelerarse mediante algunos excipientes tales como lactosa, o cuando se exponen a agua. Los principios activos que comprenden aminas primarias o secundarias son particularmente sensibles a dicha descomposición acelerada. Por consiguiente, esta invención abarca composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas que contienen poca, si contienen algo de, lactosa u otros mono- o di-sacáridos. Como se usa en la presente memoria, la expresión "exento de lactosa" significa que la cantidad de lactosa presente, si existe, es insuficiente para incrementar sustancialmente la velocidad de degradación de un principio activo.

Las composiciones exentas de lactosa de la invención pueden comprender excipientes que son muy conocidos en la técnica y se listan, por ejemplo, en la *U.S. Pharmacopeia* (USP) 2S-NF20 (2002). En general, las composiciones exentas de lactosa comprenden principios activos, un aglutinante/carga y un lubricante en cantidades farmacéuticamente compatibles y farmacéuticamente aceptables. Las formas farmacéuticas exentas de lactosa preferidas comprenden principios activos, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado y estearato magnésico.

Esta invención abarca además composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas anhidras que comprenden principios activos, ya que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, la adición de agua (p. ej., 5%) es ampliamente aceptada en las técnicas farmacéuticas como un medio para simular el almacenamiento a largo plazo a fin de determinar características tales como la vida útil o la estabilidad de las formulaciones a lo largo del tiempo. Véase, p. ej., Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2ª Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379-80. En efecto, el agua y el calor aceleran la descomposición de algunos compuestos. Así, el efecto del agua en una formulación puede tener gran importancia ya que se encuentran comúnmente vapor y/o humedad durante la fabricación, manejo, envasado, almacenamiento, transporte y el uso de las formulaciones.

Las composiciones farmacéuticas y las formas farmacéuticas anhidras de la invención pueden prepararse usando ingredientes anhidros o que contienen poca humedad y condiciones de poco vapor o poca humedad. Las composiciones farmacéuticas y las formas farmacéuticas que comprenden lactosa y al menos un principio activo que comprende una amina primaria o secundaria, son preferiblemente anhidras si se espera un contacto sustancial con vapor y/o humedad durante la fabricación, envasado y/o almacenamiento.

Una composición farmacéutica anhidra debe prepararse y almacenarse de modo que se mantenga su naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones anhidras se envasan preferiblemente usando materiales que se sabe que evitan la exposición a agua, de modo que puedan incluirse en kits de formulación adecuados. Los ejemplos de envasado adecuado incluyen, pero sin limitar, papeles metalizados cerrados herméticamente, plásticos, recipientes para dosis unitarias (p. ej., viales), blísteres y envases en tira.

La invención abarca además composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos que reducen la velocidad a la que se descompondrá un principio activo. Dichos compuestos, que se denominan en la presente memoria "estabilizantes", incluyen, pero sin limitar, antioxidantes tales como ácido ascórbico, tamponadores del pH o tampones salinos.

Como las cantidades y los tipos de excipientes, las cantidades y los tipos específicos de principios activos en una forma farmacéutica pueden diferir dependiendo de factores tales como, pero sin limitar, la vía por la que van a administrar a los pacientes. Sin embargo, las formas farmacéuticas típicas de la invención comprenden un compuesto de la invención en una cantidad de aproximadamente 0,10 a aproximadamente 500 mg. Las formas farmacéuticas típicas comprenden un compuesto de la invención en una cantidad de aproximadamente 0,1, 1, 2, 5, 7,5, 10, 12,5, 15, 17,5, 20, 25, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 o 500 mg.

Las formas farmacéuticas típicas comprenden el segundo principio activo en una cantidad de 1 a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 5 a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 350 mg, o de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg. Por supuesto, la cantidad específica del segundo agente

activo dependerá del agente específico usado, el tipo de cáncer que se trate o se controle y la cantidad o las cantidades del compuesto de la invención y cualesquiera agentes activos adicionales opcionales administrados simultáneamente al paciente.

Formas farmacéuticas orales

- 5 Las composiciones farmacéuticas de la invención que son adecuadas para la administración oral se pueden presentar como formas farmacéuticas discretas, tales como, pero sin limitar, comprimidos (p. ej., comprimidos masticables), comprimidos oblongos, cápsulas y líquidos (p. ej., jarabes aromatizados). Dichas formas farmacéuticas contienen cantidades predeterminadas de principios activos, y se pueden preparar mediante métodos farmacéuticos muy conocidos por los expertos en la técnica. Véase en general *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª ed.,
10 Mack Publishing, Easton PA (1990).

- Las formas farmacéuticas orales típicas de la invención se preparan combinando los principios activos en una mezcla íntima con al menos un excipiente según técnicas de combinación farmacéuticas convencionales. Los excipientes pueden tener una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Por ejemplo, los excipientes adecuados para el uso en formas farmacéuticas orales líquidas o de aerosol incluyen, pero sin limitar, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes colorantes. Los ejemplos de excipientes adecuados para el uso en formas farmacéuticas orales sólidas (p. ej.,
15 polvos, comprimidos, cápsulas y comprimidos oblongos) incluyen, pero sin limitar, almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes y agentes disgregantes.

- Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas farmacéuticas unitarias orales más ventajosas, en cuyo caso se emplean excipientes sólidos. Si se desea, los comprimidos se pueden revestir mediante técnicas acuosas o no acuosas estándar. Tales formas farmacéuticas se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos farmacéuticos. En general, las composiciones farmacéuticas y las formas farmacéuticas se preparan mezclando uniforme e íntimamente los principios activos con vehículos líquidos, vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y después conformando el producto en la presentación deseada, si
20 es necesario.

- Por ejemplo, un comprimido se puede preparar mediante compresión o moldeo. Los comprimidos por compresión se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada los principios activos en una forma que fluye libremente, tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un excipiente. Los comprimidos moldeados pueden elaborarse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.
25

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

- Las formas adecuadas de celulosa microcristalina incluyen, pero sin limitar, los materiales vendidos como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (disponibles de FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA), y sus mezclas. Un aglutinante específico es una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica vendida como AVICEL RC-581. Los excipientes o aditivos anhidros o de baja humedad adecuados incluyen AVICEL-PH-103™ y Starch 1500 LM.
35

- Los ejemplos de cargas adecuadas para el uso en las composiciones farmacéuticas y las formas farmacéuticas descritas en la presente memoria incluyen, pero sin limitar, talco, carbonato cálcico (p. ej., gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, y sus mezclas. El aglutinante o la carga en las composiciones farmacéuticas de la invención está presente típicamente en de aproximadamente 50 a aproximadamente 99 por ciento en peso de la composición farmacéutica o forma farmacéutica.
40

- Se usan disgregantes en las composiciones de la invención para proporcionar comprimidos que se disgregan cuando se exponen a un entorno acuoso. Los comprimidos que contienen demasiado disgregante se pueden disgregar durante el almacenamiento, mientras que las que contienen demasiado poco pueden no disgregarse a una velocidad deseada o en las condiciones deseadas. Así, debe usarse una cantidad suficiente de disgregante que no sea ni demasiada ni demasiado poca para alterar perjudicialmente la liberación de los principios activos, para formar formas farmacéuticas orales sólidas de la invención. La cantidad de disgregante usada varía basándose en el tipo de formulación, y es fácilmente discernible para los expertos en la técnica. Las composiciones farmacéuticas típicas comprenden de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 15 por ciento en peso de disgregante, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 por ciento en peso de disgregante.
45
50
55

Los disgregantes que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas y las formas farmacéuticas de la

invención incluyen, pero sin limitar, agar-agar, ácido algínico, carbonato cálcico, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, crospovidona, polacrilina potásica, almidón glicolato sódico, almidón de patata o tapioca, otros almidones, almidón pregelatinizado, otros almidones, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas, y sus mezclas.

- 5 Los lubricantes que se pueden usar en composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas de la invención incluyen, pero sin limitar, estearato cálcico, estearato magnésico, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, ácido esteárico, laurilsulfato sódico, talco, aceite vegetal hidrogenado (p. ej., aceite de cacahuete, aceite de semillas de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja), estearato de cinc, oleato de etilo, laureato de etilo, agar, y sus mezclas. Los
- 10 lubricantes adicionales incluyen, por ejemplo, un gel de sílice siloideo (AEROSIL200, fabricado por W.R. Grace Co. de Baltimore, MD), un aerosol coagulado de sílice sintética (comercializado por Degussa Co. de Plano, TX), CAB-O-SIL (un producto de dióxido de silicio pirogénico vendido por Cabot Co. de Boston, MA), y sus mezclas. Si se usan, los lubricantes se usan típicamente en una cantidad menor de aproximadamente 1 por ciento en peso de las composiciones farmacéuticas o formas farmacéuticas en las que se incorporan.
- 15 Una forma farmacéutica oral sólida de la invención comprende un compuesto de la invención, lactosa anhidra, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, ácido esteárico, sílice anhidra coloidal y gelatina.

Formas farmacéuticas de liberación controlada

- Los principios activos de la invención se pueden administrar por medios de liberación controlada o por dispositivos de suministro que son muy conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos incluyen, pero sin limitar, los
- 20 descritos en las patentes de EE. UU.: 3.845.770, 3.916.899, 3.536.809, 3.598.123 y 4.008.719, 5.674.533, 5.059.595, 5.591.767, 5.120.548, 5.073.543, 5.639.476, 5.354.556 y 5.733.566. Dichas formas farmacéuticas se pueden usar para proporcionar la liberación lenta o controlada de uno o más principios activos usando, por ejemplo, hidropropilmetilcelulosa, otras matrices polímeras, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, revestimientos de múltiples capas, micropartículas, liposomas, microesferas, o una de sus combinaciones, para
- 25 proporcionar el perfil de liberación deseado en proporciones variables. Las formulaciones de liberación controlada adecuadas conocidas por los expertos en la técnica, incluidas las descritas en la presente memoria, se pueden seleccionar fácilmente para usar con los principios activos de la invención. La invención abarca así formas farmacéuticas unitarias simples adecuadas para la administración oral, tales como, pero sin limitar, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gel y comprimidos oblongos que están adaptadas a la liberación controlada.
- 30 Todos los productos farmacéuticos de liberación controlada tienen el objetivo común de mejorar la terapia con fármacos frente a la alcanzada por sus homólogos no controlados. Idealmente, el uso de una preparación de liberación controlada óptimamente diseñada en un tratamiento médico, se caracteriza porque se usa un mínimo de la sustancia farmacológica para curar o controlar la afección en una cantidad mínima de tiempo. Las ventajas de las formulaciones de liberación controlada incluyen la actividad prolongada del fármaco, una frecuencia de dosificación
- 35 reducida y una observancia mayor del paciente. Además, las formulaciones de liberación controlada pueden usarse para afectar al momento de inicio de la acción u otras características, tales como los niveles sanguíneos del fármaco, y así afectar a la presencia de efectos secundarios (p. ej., adversos).

- La mayoría de las formulaciones de liberación controlada se diseñan para liberar inicialmente una cantidad de fármaco (principio activo) que produce inmediatamente el efecto terapéutico deseado, y liberar gradual y
- 40 continuamente las otras cantidades de fármaco para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico a lo largo de un período de tiempo prolongado. Con el fin de mantener este nivel constante de fármaco en el cuerpo, el fármaco debe liberarse de la forma farmacéutica a una velocidad que reemplace la cantidad de fármaco que se metaboliza y excreta del cuerpo. La liberación controlada de un principio activo se puede estimular mediante varias condiciones que incluyen, pero sin limitar, pH, temperatura, enzimas, agua u otras condiciones fisiológicas o
- 45 compuestos.

Formas farmacéuticas parenterales

- Las formas farmacéuticas parenterales se pueden administrar a los pacientes por varias vías, incluyendo, pero sin limitar, la subcutánea, intravenosa (incluyendo inyección en bolo), intramuscular e intraarterial. Debido a que su
- 50 administración típicamente evita las defensas naturales de los pacientes contra los contaminantes, las formas farmacéuticas parenterales son preferiblemente estériles o capaces de ser esterilizadas antes de la administración al paciente. Los ejemplos de formas farmacéuticas parenterales incluyen, pero sin limitar, disoluciones listas para inyección, productos secos listos para ser disueltos o suspendidos en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección, suspensiones listas para inyección y emulsiones.

- Los vehículos adecuados que se pueden usar para proporcionar formas farmacéuticas parenterales de la invención son muy conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos incluyen, pero sin limitar: agua para inyección USP; vehículos acuosos tales como, pero sin limitar, inyección de cloruro sódico, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro sódico e inyección de Ringer lactato; vehículos miscibles con agua tales como, pero sin limitar, alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, pero sin
- 55

limitar, aceite de maíz, aceite de semillas de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

- 5 Los compuestos que aumentan la solubilidad de uno o más de los principios activos descritos en la presente memoria, también se pueden incorporar en las formas farmacéuticas parenterales de la invención. Por ejemplo, se puede usar ciclodextrina y sus derivados para aumentar la solubilidad de un compuesto inmunomodulador de la invención y sus derivados. Véase, p. ej., la patente de EE. UU. nº 5.134.127.

Formas farmacéuticas tópica y en mucosa

- 10 Las formas farmacéuticas tópicas y en mucosa de la invención incluyen, pero sin limitar, pulverizadores, aerosoles, disoluciones, emulsiones, suspensiones, gotas oculares u otras preparaciones oftálmicas, u otras formas conocidas para un experto en la técnica. Véase, p. ej., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 16th y 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990); e *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*, 4th ed., Lea & Febiger, Filadelfia (1985). Las formas farmacéuticas adecuadas para tratar tejidos mucosos dentro de la cavidad oral, se pueden formular como enjuagues bucales o como geles orales.

- 15 Los excipientes (p. ej., vehículos y diluyentes) adecuados y otros materiales que se pueden usar para proporcionar formas farmacéuticas tópicas y en mucosa, abarcados por esta invención son muy conocidos por los expertos en la técnica farmacéutica y dependen del tejido particular al que se aplicará una composición farmacéutica o forma farmacéutica dada. Teniendo esto en cuenta, los excipientes típicos incluyen, pero sin limitar, agua, acetona, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butano-1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral, y sus mezclas, para formar disoluciones, emulsiones o geles, que no son tóxicos y son farmacéuticamente aceptables.
- 20 También se pueden añadir hidratantes o humectantes a las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas, si se desea. Los ejemplos de dichos ingredientes adicionales son muy conocidos en la técnica. Véase, p. ej., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 16th y 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990).

- 25 También se puede ajustar el pH de una composición farmacéutica o forma farmacéutica para mejorar el suministro de uno o más principios activos. De forma similar, la polaridad de un vehículo disolvente, su fuerza iónica o tonicidad pueden ajustarse para mejorar el suministro. También se pueden añadir compuestos tales como estearatos a las composiciones farmacéuticas o formas farmacéuticas para alterar ventajosamente la hidrofilia o lipofilia de uno o más principios activos con el fin de mejorar el suministro. A este respecto, los estearatos pueden servir como un vehículo lipídico para la formulación, como un agente emulsionante o tensioactivo, y como un agente que potencia el suministro o mejora la penetración. Se pueden usar diferentes sales, hidratos o solvatos de los principios activos
- 30 para ajustar adicionalmente las propiedades de la composición resultante.

Kits

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

- 35 Un kit de la invención comprende una forma farmacéutica de un compuesto de la invención. Los kits abarcados por esta invención pueden comprender además principios activos adicionales tales como oblimersen (Genasense®), melfalano, G-CSF, GM-CSF, EPO, topotecán, dacarbazina, irinotecán, taxotere, IFN, inhibidor de COX-2, pentoxifilina, ciprofloxacina, dexametasona, IL2, IL8, IL18, Ara-C, vinorelbina, isotretinoína, ácido 13-cisretinoico, o uno de sus mutantes o derivados farmacológicamente activos, o una de sus combinaciones. Los ejemplos de los principios activos adicionales incluyen, pero sin limitar, los descritos en la presente memoria (véase, p. ej., la sección anterior).
- 40

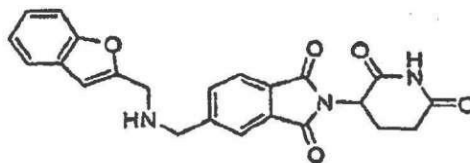
Los kits de la invención pueden comprender además dispositivos que se usan para administrar los principios activos. Los ejemplos de dichos dispositivos incluyen, pero sin limitar, jeringas, bolsas de goteo, parches e inhaladores.

- 45 Los kits de la invención pueden comprender además células o sangre para trasplante así como vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden usar para administrar uno o más principios activos. Por ejemplo, si un principio activo se proporciona en una forma sólida que debe reconstituirse para la administración parenteral, el kit puede comprender un recipiente cerrado de un vehículo adecuado en el que el principio activo puede disolverse para formar una disolución estéril exenta de partículas, que es adecuada para la administración parenteral. Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitar: agua para inyección USP; vehículos acuosos tales como, pero sin limitar, inyección de cloruro sódico, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro sódico e inyección de Ringer lactato; vehículos miscibles con agua tales como, pero sin limitar, alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, pero sin limitar, aceite de maíz, aceite de semillas de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.
- 50

Ejemplos

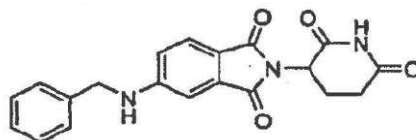
Algunas realizaciones de la invención se ilustran mediante los siguientes ejemplos no limitantes

5.1 5-[[[(benzofuran-2-ilmetil)-amino]-metil]-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)isoindol-1,3-diona



A una mezcla de hidrocloreto de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,0 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml), se añadieron diisopropiletilamina (0,52 ml, 3,0 mmol), 2-benzofurancarboxaldehído (0,36 ml, 3,0 mmol) y ácido acético glacial (0,17 ml, 3,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (127 g, 6,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (20 ml) para inactivar la reacción, y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con HCl acuoso diluido (2 x 150 ml) y agua (2 x 150 ml), y se secó (MgSO_4) y se evaporó a vacío. El residuo se cromatografió usando un gradiente de acetato de etilo-hexanos, eluyendo 0,38 g del producto con acetato de etilo-hexanos 83:17, con 30% de rendimiento; p.f. 133-135°C; HPLC, Waters Xterra RP18, 3,9 X 150 mm, 5 μm , 1 ml/min, 240 nm, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{HCO}_2(\text{NH}_4)$ al 0,1% 40/60, 5,11 min (98,22%); RMN ^1H (DMSO-d_6) δ 2,04 -2,10 (m, 1H), 2,50-2,63 (m, 2H), 2,84-2,96 (m, 1H), 3,20 (ancho, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 5,14 (dd, $J = 12,6$ Hz, 5,1 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,17-7,27 (m, 2H), 7,48-7,58 (m, 2H), 7,84 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,93 (s, 1H), 11,12 (s, 1H); RMN ^{13}C (DMSO-d_6) δ 22,0, 30,9, 45,0, 48,9, 51,5, 103,6, 110,8, 120,7, 122,6, 123,2, 123,6, 128,2, 129,6, 131,4, 134,1, 148,8, 154,1, 157,3, 167,1, 167,2, 169,8, 172,7; Anal. calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5$: C, 66,18; H, 4,59; N, 10,07. Encontrado: C, 66,02; H, 4,27; N, 9,94.

5.2 5-Bencilamino-2-(2,6-dioxo-peperidin-3-il)isoindol-1,3-diona



Etapa 1: Una mezcla de 4-nitroftalato de dimetilo (15,0 g, 62,7 mmol) y Pd-C al 10% (1,5 g) en acetato de etilo (100 ml) se hidrogenó a 3,5 kg/cm^2 (50 psi) durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el filtro se lavó con acetato de etilo adicional (50 ml). Se evaporó el disolvente y el residuo se agitó en hexanos. El sólido se filtró, se lavó con hexanos adicional y se secó para dar 12,77 g de éster de dimetilo del ácido 4-amino-ftálico en forma de un sólido naranja pálido, con 97% de rendimiento; RMN ^1H (DMSO-d_6) δ 3,71 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 6,17 (s, 2H), 6,58-6,65 (m, 2H), 7,57 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H).

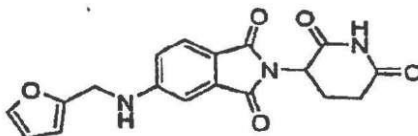
Etapa 2: Una mezcla de éster de dimetilo del ácido 4-amino-ftálico (0,84 g, 4,0 mmol), benzaldehído (0,81 ml, 8,0 mmol) y ácido acético (1,37 ml, 24,0 mmol) en CH_2Cl_2 (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (2,54 g, 12,0 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (20 ml), se lavó con agua (2 x 100 ml), disolución saturada de bicarbonato sódico (1 x 100 ml) y salmuera (1 x 100 ml), y se secó (MgSO_4) y se evaporó a vacío. El aceite resultante se cromatografió usando un gradiente de acetato de etilo-hexanos, eluyendo el producto con acetato de etilo-hexanos 20:80, 1,1 g de éster de dimetilo del ácido 4-bencilamino-ftálico, con 93% de rendimiento; RMN ^1H (DMSO-d_6) δ 3,70 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 4,36 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 6,57-6,69 (m, 2H), 7,22-7,39 (m, 6H), 7,60 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H).

Etapa 3: Una mezcla de éster de dimetilo del ácido 4-bencilamino-ftálico (1,11 g, 3,71 mmol) e hidróxido sódico 3 N (50 ml) en etanol (100 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el disolvente se separó a vacío. El residuo se disolvió en agua (100 ml), se lavó con CH_2Cl_2 (2 x 100 ml) y se acidificó (HCl), y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 100 ml), y se secaron (MgSO_4) y se evaporaron a vacío. El sólido resultante se agitó en éter durante 2 h. El sólido se filtró y secó, proporcionando 0,50 g de ácido 4-bencilamino-ftálico, con 74% de rendimiento; RMN ^1H (DMSO-d_6) δ 4,35 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 6,59- 6,62 (m, 2H), 7,10-7,34 (m, 6H), 7,54-7,57 (m, 1H), 12,48 (ancho, 2H).

Etapa 4: Una mezcla de ácido 4-bencilamino-ftálico (0,47 g, 1,7 mmol) e hidrocloreto de *rac*- α -aminoglutarimida (0,29 g, 1,7 mmol) en piridina (10 ml) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el disolvente se separó a vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo (150 ml) y HCl acuoso diluido (150 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl acuoso diluido (2 x 150 ml) y agua (2 x 150 ml), y el disolvente se separó a vacío. El residuo se cromatografió usando un gradiente de metanol- CH_2Cl_2 , eluyendo el producto con metanol- CH_2Cl_2 2:98. El sólido así obtenido se agitó en éter durante 30 minutos y se filtró, se lavó con éter adicional, y se secó proporcionando 0,49 g del producto en forma de un sólido amarillo, 78% de rendimiento; p.f. 239-241°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 μm , 1 ml/min, 240 nm, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_3\text{PO}_4$ al 0,1% 40/60, 9,15 (95,32%); RMN ^1H (DMSO-d_6) δ 1,94-2,01

(m, 1H), 2,43-2,59 (m, 2H), 2,81-2,93 (m, 1H), 4,46 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,02 (dd, J = 12,9 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 8,4 Hz, J = 1,8 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,23-7,33 (m, 1H), 7,35 (d, J = 4,2 Hz, 4H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 11,06 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 22,2, 30,9, 45,9, 48,6, 105,7, 115,9, 116,5, 125,0, 127,0, 127,1, 128,5, 134,0, 138,6, 154,2, 167,1, 167,6, 170,1, 172,8; Anal. calculado para C₂₀H₁₇N₃O₄ +0,1 H₂O: C, 65,78; H, 4,75; N, 11,51. Encontrado: C, 65,49; H, 4,71; N, 11,45.

5.3 2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-5-[(furan-2-ilmetil)amino]-isoindol-1,3-diona

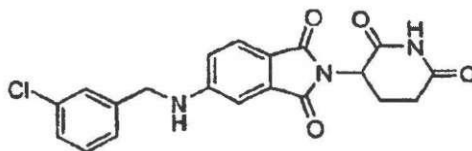


Etapa 1: Una mezcla de éster de dimetilo del ácido 4-amino-ftálico (0,84 g, 4,0 mmol), 2-furaldehído (0,66 ml, 8,0 mmol) y ácido acético (1,37 ml, 24,0 mmol) en CH₂Cl₂ (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (2,54 g, 12,0 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (20 ml), se lavó con agua (2 x 100 ml), disolución saturada de bicarbonato sódico (100 ml) y salmuera (100 ml), y se secó (MgSO₄) y se evaporó a vacío. El aceite resultante se cromatografió usando un gradiente de acetato de etilo-hexanos, eluyendo el producto con acetato de etilo-hexanos 40:60, 1,11 g de éster de dimetilo del ácido 4-[(furan-2-ilmetil)-amino]-ftálico, con 96% de rendimiento; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 3,71 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 4,34 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 6,27-6,40 (m, 2H), 6,62-6,78 (m, 2H), 7,18 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,59-7,64 (m, 2H).

Etapa 2: Una mezcla de éster de dimetilo del ácido 4-[(furan-2-ilmetil)-amino]-ftálico (1,11 g, 3,84 mmol) e hidróxido sódico 3 N (50 ml) en etanol (100 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el disolvente se separó a vacío. El residuo se disolvió en agua (100 ml), se lavó con CH₂Cl₂ (2 x 100 ml) y se acidificó (HCl). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml), y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 100 ml), y se secó (MgSO₄) y evaporó. El sólido resultante se agitó en éter durante 2 h. El sólido se filtró para dar 0,44 g de ácido 4-[(furan-2-ilmetil)-amino]-ftálico, con 44% de rendimiento; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 4,33 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 6,31 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,39 (dd, J = 3,0 Hz, 1,8 Hz, 1H), 6,65-6,71 (m, 2H), 7,00 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,57-7,60 (m, 2H), 12,51 (ancho, 2H).

Etapa 3: Una mezcla de ácido 4-[(furan-2-ilmetil)-amino]-ftálico (0,43 g, 1,7 mmol) e hidrocloreuro de *rac*-α-aminoglutarimida (0,27 g, 1,7 mmol) en piridina (10 ml) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el disolvente se separó a vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo (150 ml) y HCl acuoso diluido (150 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl acuoso diluido (2 x 150 ml) y agua (2 x 150 ml), y el disolvente se separó a vacío. El residuo se cromatografió usando un gradiente de metanol-CH₂Cl₂, eluyendo el producto con metanol-CH₂Cl₂ 4:96. El sólido resultante se agitó en éter durante la noche. El sólido se filtró, se lavó con éter adicional, y se secó. Se purificó por HPLC preparativa usando acetonitrilo-agua isocrático, eluyendo el producto con acetonitrilo:agua 45:55 y proporcionando 0,24 g del producto en forma de un sólido amarillo, con 41% de rendimiento; p.f. 143- 145°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 μm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 40/60, 4,96 (96,16%); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,96-2,03 (m, 1H), 2,44-2,60 (m, 2H), 2,82-2,94 (m, 1H), 4,44 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 5,03 (dd, J = 12,6 Hz, J = 5,1 Hz, 1H), 6,35-6,42 (m, 2H), 6,94-7,07 (m, 2H), 7,53-7,61 (m, 3H), 11,06 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 22,2, 30,9, 39,3, 48,6, 105,7, 107,5, 110,4, 116,0, 116,8, 124,9, 134,0, 142,5, 151,8, 154,0, 167,1, 167,6, 170,1, 172,8; Anal. calculado para C₁₈H₁₅N₃O₅ + 0,1H₂O: C, 60,88; H, 4,31; N, 11,83. Encontrado: C, 60,58; H, 3,87; N, 11,59.

5.4 5-(3-Cloro-bencilamino)-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona



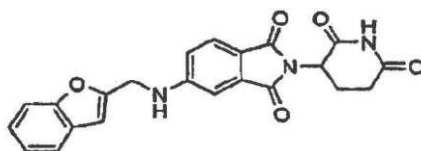
Etapa 1: Una mezcla de éster de dimetilo del ácido 4-amino-ftálico (0,84 g, 4,0 mmol), 3-cloro-benzaldehído (0,91 ml, 8,0 mmol) y ácido acético (1,37 ml, 24,0 mmol) en CH₂Cl₂ (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (2,54 g, 12,0 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (20 ml), se lavó con agua (2 x 100 ml), disolución saturada de bicarbonato sódico (100 ml) y salmuera (100 ml), y se secó (MgSO₄) y se evaporó. El aceite resultante se cromatografió usando un gradiente de acetato de etilo-hexanos, eluyendo el producto con acetato de etilo-hexanos 35:65, 1,10 g de éster de dimetilo del ácido 4-(3-cloro-bencilamino)-ftálico, con 82% de rendimiento; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 3,71 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 4,39 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,66-6,70 (m, 2H), 7,28-7,39 (m, 5H), 7,61 (d, J = 9,0 Hz, 1H).

Etapa 2: Una mezcla de éster de dimetilo del ácido 4-(3-cloro-bencilamino)-ftálico (1,10 g, 3,30 mmol) e hidróxido

sódico 3 N (50 ml) en etanol (100 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se separó el disolvente a vacío. El residuo se disolvió en agua (100 ml), se lavó con CH₂Cl₂ (2 x 100 ml), y se acidificó (HCl). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml), y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 100 ml), se secó (MgSO₄), y se evaporó, proporcionando 1,00 g de ácido 4-(3-cloro-bencilamino)-ftálico, con 99% de rendimiento; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 4,37 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 6,59-6,62 (m, 2H), 7,18 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,28-7,39 (m, 4H), 7,56-7,61 (m, 1H), 12,51 (ancho, 2H).

Etapa 3: Una mezcla de ácido 4-(3-cloro-bencilamino)-ftálico (0,97 g, 3,2 mmol) e hidrocloreto de *rac*-α-aminoglutarimida (0,52 g, 3,2 mmol) en piridina (20 ml) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se separó el disolvente a vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo (150 ml) y HCl acuoso diluido (150 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl acuoso diluido (2 x 150 ml) y agua (2 x 150 ml), y el disolvente se separó a vacío. El residuo se cromatografió usando un gradiente de metanol-CH₂Cl₂, eluyendo el producto con metanol-CH₂Cl₂ 5:95. El sólido resultante se agitó en metanol (5 ml) durante la noche. El sólido se filtró, se lavó con metanol adicional, y se secó para dar 0,96 g del producto en forma de un sólido amarillo, con 76% de rendimiento; p.f. 250-252°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 μm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 50/50, 6,46 (99,41%); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,95-2,03 (m, 1H), 2,42-2,59 (m, 2H), 2,81-2,93 (m, 1H), 4,49 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,02 (dd, J = 12,9 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 6,88-6,98 (m, 2H), 7,30-7,42 (m, 4H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,06 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 22,1, 30,9, 45,2, 48,6, 105,7, 116,0, 116,8, 125,1, 125,7, 126,9, 127,0, 130,4, 133,2, 134,1, 141,5, 154,0, 167,0, 167,5, 170,1, 172,8; Anal. calculado para C₂₀H₁₆N₃O₄Cl + 0,15H₂O: C, 59,98; H, 4,10; N, 10,49. Encontrado: C, 59,61; H, 3,84; N, 10,36.

5.5 5-[(Benzofuran-2-ilmetil)-amino]-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona

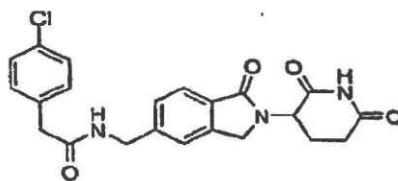


Etapa 1: Una mezcla de éster de dimetilo del ácido 4-amino-ftálico (0,84 g, 4,0 mmol), 2-benzofuranocarboxaldehído (0,83 ml, 8,0 mmol) y ácido acético (1,37 ml, 24,0 mmol) en CH₂Cl₂ (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (2,54 g, 12,0 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (20 ml), se lavó con agua (2 x 100 ml), disolución saturada de bicarbonato sódico (100 ml) y salmuera (100 ml), y se secó (MgSO₄) y se evaporó. El aceite resultante se cromatografió usando un gradiente de acetato de etilo-hexanos, eluyendo el producto con acetato de etilo 25:75, 0,89 g de éster de dimetilo del ácido 4-[(benzofuran-2-ilmetil)-amino]-ftálico, con 65% de rendimiento; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 3,71 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 4,56 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 6,76-6,83 (m, 3H), 7,20-7,29 (m, 2H), 7,35 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,51-7,65 (m, 3H).

Etapa 2: Una mezcla de éster de dimetilo del ácido 4-[(benzofuran-2-ilmetil)-amino]-ftálico (0,89 g, 3,30 mmol) e hidróxido sódico 3 N (50 ml) en etanol (100 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el disolvente se separó a vacío. El residuo se disolvió en agua (100 ml), se lavó con CH₂Cl₂ (2 x 100 ml), y se acidificó (HCl). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 100 ml), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron, proporcionando 0,80 g de ácido 4-[(benzofuran-2-ilmetil)amino]-ftálico, con 98% de rendimiento; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 4,54 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 6,71-6,77 (m, 3H), 7,18-7,29 (m, 3H), 7,51-7,61 (m, 3H), 12,52 (ancho, 2H).

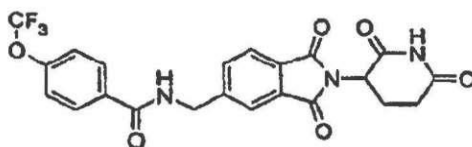
Etapa 3: Una mezcla de ácido 4-[(benzofuran-2-ilmetil)amino]-ftálico (0,80 g, 2,6 mmol) e hidrocloreto de *rac*-α-aminoglutarimida (0,42 g, 2,6 mmol) en piridina (20 ml) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se separó a vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo (150 ml) y HCl acuoso diluido (150 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl acuoso diluido (2 x 150 ml) y agua (2 x 150 ml), y el disolvente se separó a vacío. El residuo se cromatografió usando un gradiente de metanol-CH₂Cl₂, eluyendo el producto con metanol-CH₂Cl₂ 5:95. Se mezclaron las fracciones adecuadas y se trataron con carbón decolorante (1,5 g), se filtraron a través de Celite, y se evaporaron para dar 0,68 g el producto en forma de un sólido amarillo, con 66% de rendimiento; p.f. 259-261°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 μm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1 % 50/50, 5,14 (99,16%); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,95-2,01 (m, 1H), 2,43-2,60 (m, 2H), 2,81-2,93 (m, 1H), 4,66 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,03 (dd, J = 12,9 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 7,01 (dd, J = 8,4 Hz, J = 2,1 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,18-7,29 (m, 2H), 7,52-7,61 (m, 3H), 7,72 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 11,06 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 22,2, 30,9, 48,6, 104,0, 105,8, 110,9, 116,1, 117,1, 120,9, 122,8, 124,0, 125,0, 127,9, 134,0, 153,9, 154,2, 155,1, 167,1, 167,5, 170,1, 172,8; Anal. calculado para C₂₂H₁₇N₃O₅ + 0,1H₂O: C, 65,21; H, 4,28; N, 10,37. Encontrado: C, 65,07; H, 4,29; N, 10,32.

5.6 2-(4-Cloro-fenil)-N-[2-(2,6-dioxo-peperipin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-acetamida



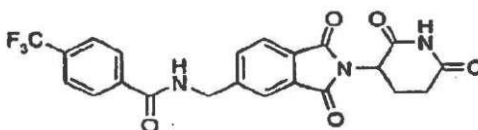
Una mezcla de hidrocloreto de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0,40 g, 1,29 mmol), cloruro de 4-clorofenilacetilo (0,19 ml, 1,29 mmol) y diisopropiltilamina (0,41 ml, 2,37 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se añadió cloruro de 4-clorofenilacetilo (0,04 ml) adicional, y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. El sólido se filtró, se lavó con acetonitrilo y agua adicionales para dar 0,13 g del producto, con 24% de rendimiento; p.f. 264-266°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 40/60, 3,23 (98,97%); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,96-2,03 (m, 1H), 2,32-2,46 (m, 1H), 2,53-2,63 (m, 1H), 2,86-2,98 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 4,25-4,45 (m, 4H), 5,11 (dd, J = 13,2 Hz, J = 5,1 Hz, 1H), 7,29-7,42 (m, 6H), 7,67 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,67 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 10,99 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 22,5, 31,2, 41,5, 42,2, 47,1, 51,6, 122,0, 122,9, 127,0, 128,1, 130,4, 130,9, 131,1, 135,3, 142,3, 143,7, 167,9, 169,9, 171,0, 172,9; Anal. calculado para C₂₂H₂₀N₃O₄Cl + 0,2H₂O: C, 61,53; H, 4,79; N, 9,78. Encontrado: C, 61,52; H, 4,44; N, 9,40.

5.7 N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-trifluorometoxibenzamida



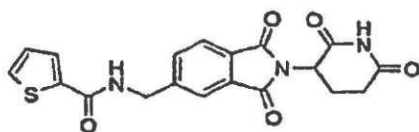
Una mezcla de hidrocloreto de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (1,0 g, 3,1 mmol), cloruro de 4-trifluorometoxibenzoilo (0,70 g, 3,1 mmol) y trietilamina (0,63 g, 6,2 mmol) en DMF (20 ml) se agitó en atmósfera de N₂ a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (75 ml) y agua (75 ml), y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (75 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 100 ml) y se evaporaron. El residuo se cromatografió con acetato de etilo, proporcionando 1,1 g del producto, con 75% de rendimiento; p.f. 200-202°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 50/50, 4,85 (97,90%); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,02-2,10 (m, 1H), 2,46-2,63 (m, 2H), 2,83-2,95 (m, 1H), 4,66 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 12,9 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 7,48-7,51 (m, 2H), 7,81-7,91 (m, 3H), 8,02-8,05 (m, 2H), 9,34 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,13 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 22,0, 30,9, 42,7, 48,9, 119,9 (q, J = 255), 120,7, 122,0, 123,5, 129,6, 129,8, 131,6, 133,0, 133,4, 147,3, 150,4, 165,2, 167,0, 167,1, 169,8, 172,7; Anal. calculado para C₂₂H₁₆F₃N₃O₆: C, 55,58; H, 3,39; N, 8,84. Encontrado: C, 55,38; H, 3,18; N, 8,69.

5.8 N-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-metil-benzamida



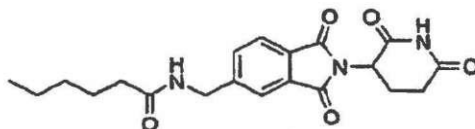
Una mezcla de hidrocloreto de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,0 mmol), cloruro de 4-(trifluorometil)-benzoilo (0,45 ml, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiltilamina (1,05 ml, 6,00 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró; y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó con HCl acuoso diluido (2 x 150 ml) y agua (2 x 150 ml), se secó (MgSO₄), y se evaporó a vacío. El residuo se cromatografió usando un gradiente de metanol-CH₂Cl₂, eluyendo el producto con metanol-CH₂Cl₂ 5:95. El sólido resultante se agitó en éter dietílico durante la noche, se filtró y se secó para dar 0,66 g del producto, con 48% de rendimiento; p.f. 168-170°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 40/60, 8,49 (95,33%); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,02-2,09 (m, 1H), 2,46-2,63 (m, 2H), 2,84-2,96 (m, 1H), 4,68 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 12,6 Hz, J = 5,1 Hz, 1H), 7,71-8,12 (m, 7H), 9,46 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,13 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 22,0, 30,9, 42,7, 49,0, 122,0, 123,6, 123,9 (q, J = 270,8 Hz), 125,4 (q, J = 3,75 Hz), 128,2, 129,9, 131,3 (q, J = 31,5 Hz), 131,6, 133,5, 137,7, 147,2, 165,3, 167,0, 167,1, 169,8, 172,7; Anal. calculado para C₂₂H₁₆N₃O₅F₃: C, 57,52; H, 3,51; N, 9,15. Encontrado: C, 57,27; H, 3,35; N, 9,00.

5.9 [2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida del ácido tiofeno-2-carboxílico



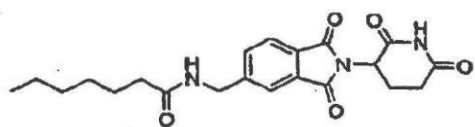
Una mezcla de hidrocloreto de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,0 mmol), cloruro de 2-tiofenocarbonilo (0,32 ml, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,05 ml, 6,00 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La fase orgánica se lavó con HCl acuoso diluido (2 x 50 ml) y agua (2 x 50 ml), se secó (MgSO_4), y se evaporó a vacío. El residuo se cromatografió usando un gradiente de metanol- CH_2Cl_2 , eluyendo el producto con metanol- CH_2Cl_2 3:97. El sólido resultante se agitó en acetato de etilo durante 1 h y se filtró para dar 0,69 g del producto, con 58% de rendimiento; p.f. 219- 221°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 μm , 1 ml/min, 240 nm, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_3\text{PO}_4$ 30/70, 5,84 (95,85%); RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,99-2,09 (m, 1H), 2,46-2,63 (m, 2H), 2,83-2,95 (m, 1H), 4,62 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 12,9 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 5,1 Hz, J = 3,6 Hz, 1H), 7,79-7,84 (m, 4H), 7,91 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 9,23 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,13 (s, 1H); RMN ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$) δ 22,0, 30,9, 42,4, 49,0, 121,9, 123,6, 128,0, 128,4, 129,8, 131,2, 131,6, 133,4, 139,3, 147,4, 161,4, 167,0, 167,1, 169,8, 172,7; Anal. calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: C, 57,42; H, 3,80; N, 10,57. Encontrado: C, 57,49; H, 3,42; N, 10,28.

5.10 [2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isondol-5-ilmetil]-amida del ácido hexanoico



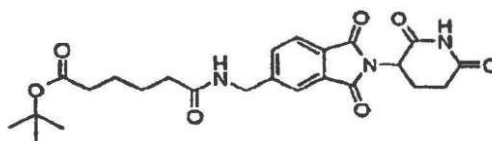
Una mezcla de hidrocloreto de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,0 mmol), cloruro de hexanoilo (0,42 ml, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,05 ml, 6,00 mmol) en THF (20 ml) se agitó a 40°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se separó a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (150 ml), se lavó con HCl acuoso diluido (2 x 150 ml) y agua (2 x 150 ml), se secó (MgSO_4), y se evaporó a vacío. El residuo se agitó en éter dietílico (20 ml) durante la noche. El sólido resultante se filtró y se secó a vacío, para dar 0,71 g del producto, con 61% de rendimiento; p.f. 178-180°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 μm , 1 ml/min, 240 nm, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_3\text{PO}_4$ al 0,1% 30/70, 8,83 (98,70%); RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0,86 (t, J = 6,6 Hz, 3H), 1,27-1,33 (m, 4H), 1,48-1,58 (m, 2H), 2,02-2,09 (m, 1H), 2,16 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,46- 2,63 (m, 2H), 2,83-2,96 (m, 1H), 4,43 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,14 (dd, J = 12,9 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 7,72-7,90 (m, 3H), 8,51 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,13 (s, 1H); RMN ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13,8, 21,8, 22,0, 24,9, 30,9, 30,9, 35,2, 41,8, 49,0, 121,8, 123,5, 129,7, 131,6, 133,3, 147,8, 167,0, 167,1, 169,8, 172,5, 172,7; Anal. calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5$: C, 62,33; H, 6,02; N, 10,90. Encontrado: C, 62,20; H, 5,99; N, 10,84.

5.11 [2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isondol-5-ilmetil]-amida del ácido heptanoico



Una mezcla de hidrocloreto de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,0 mmol), cloruro de heptanoilo (0,46 ml, 3,0 mmol) y diisopropiletilamina (1,05 ml, 6,0 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml), se lavó con HCl acuoso diluido (2 x 150 ml) y agua (2 x 150 ml), se secó (MgSO_4), y se evaporó a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa usando acetonitrilo-agua 45:65 isocrático, proporcionando 0,60 g del producto, con 50% de rendimiento; p.f. 141-143°C; HPLC, Waters Symmetry C18, 3,9 x 150 mm, 5 μm , 1 ml/min, 240 nm, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_3\text{PO}_4$ al 0,1% 50/50, 3,99 (98,05%); RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0,84 (t, J = 6,6 Hz, 3H), 1,24-1,30 (m, 6H), 1,48-1,54 (m, 2H), 2,02-2,09 (m, 1H), 2,16 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,51- 2,63 (m, 2H), 2,83-2,96 (m, 1H), 4,43 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,14 (dd, J = 5,4, 12,9 Hz, 1H), 7,72-7,89 (m, 3H), 8,50 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,12 (s, 1H); RMN ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13,9, 22,0, 25,2, 28,3, 30,9, 31,0, 35,3, 41,8, 49,0, 121,8, 123,4, 129,7, 131,6, 133,3, 147,8, 167,0, 167,1, 169,8, 172,5, 172,7; Anal. calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5 + 0,1\text{H}_2\text{O}$: C, 62,86; H, 6,33; N, 10,47. Encontrado: C, 62,54; H, 6,21; N, 10,38.

5.12 Éster terc-butílico del ácido 5-[[2-(2,6-dioxo-piperepin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-carbamoil]-pentanoico

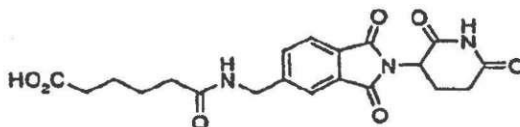


Etapa 1: A una disolución de éster monometílico de ácido adípico (4,8 g, 30 mmol) en DMF (30 ml), se añadió CDI (4,9 g, 30 mmol), y la mezcla resultante se agitó en atmósfera de N₂ a 40°C durante 1 h. Se añadieron *t*-butanol (4,4 g, 60 mmol) y DBU (4,6 g, 30 mmol), y se continuó agitando a 40°C durante 70 h. La mezcla se vertió en éter dietílico (100 ml), y esta mezcla se lavó con HOAc ac. al 10% (100 ml), K₂CO₃ ac. al 10% (100 ml), y agua (3 x 100 ml), se secó (MgSO₄), y se evaporó, proporcionando 5,1 g del éster terc-butílico y éster metílico del ácido hexanodioico, con 78% de rendimiento; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,44 (s, 9H), 1,59-1,67 (m, 4H), 2,21-2,26 (m, 2H), 3,67 (s, 3H).

Etapa 2: Se añadió hidróxido de litio (0,53 g, 22 mmol) a una disolución de éster terc-butílico y éster metílico del ácido hexanodioico (4,8 g, 22 mmol) en metanol-agua 3:1 (80 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se evaporó a vacío. El residuo se repartió entre agua (60 ml) y cloruro de metileno (75 ml), y la fase acuosa se lavó con cloruro de metileno (3 x 75 ml) y se evaporó, proporcionando 4,0 g de éster mono-terc-butílico del ácido hexanodioico, sal de litio; RMN ¹H (D₂O) δ 1,45 (s, 9H), 1,54-1,58 (m, 4H), 2,15-2,20 (m, 2H), 2,25-2,34 (m, 2H).

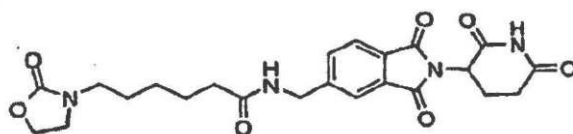
Etapa 3: Se añadió DBU (1,9 g, 12,3 mmol) a una suspensión agitada de hidrocloreto de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (2,5 g, 7,7 mmol) en acetonitrilo (75 ml), dando como resultado la formación de una disolución transparente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, y después se añadieron éster mono-terc-butílico del ácido hexanodioico, sal de litio (1,9 g, 9,2 mmol) y HOBt (1,2 g, 9,2 mmol), seguido de EDC (2,2 g, 11,6 mmol). La mezcla se agitó en atmósfera de N₂ durante 1 h, y se añadió DMF (20 ml). Después de agitar durante 16 h adicionales, la mezcla se evaporó a vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml), y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 100 ml) y se evaporaron. El residuo se cromatógrafió en sílice, eluyendo con acetato de etilo, proporcionando 2,1 g del producto, con 58% de rendimiento; p.f. 108-110°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 35/65, 7,64 (96,65%); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,38 (s, 9H), 1,45-1,55 (m, 4H), 2,02-2,08 (m, 1H), 2,15-2,21 (m, 4H), 2,46-2,63 (m, 2H), 2,83-2,95 (m, 1H), 4,43 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 5,14 (dd, J = 12,9 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 7,72-7,76 (m, 2H), 7,87 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,51 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 11,12 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 22,0, 24,2, 24,6, 27,7, 30,9, 34,5, 34,9, 41,9, 49,0, 79,4, 121,9, 123,4, 129,7, 131,6, 133,3, 147,8, 167,0, 167,1, 169,8, 172,1, 172,2, 172,8; Anal. calculado para C₂₄H₂₉N₃O₇ + 0,2H₂O: C, 60,67; H, 6,24; N, 8,84. Encontrado: C, 60,60; H, 6,16; N, 8,65.

5.13 Ácido 5-[[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-carbamoil]-pentanoico



Una disolución de éster terc-butílico del ácido 5-[[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-carbamoil]-pentanoico (0,85 g, 1,8 mmol) en ácido fórmico (25 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. La mezcla se evaporó a vacío, y el residuo se trituró en éter dietílico/acetato de etilo y se filtró, proporcionando 0,66 g, con 88% de rendimiento; p.f. 144-146°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 20/80, 4,15 (95,81%); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,44-1,59 (m, 4H), 2,02-2,09 (m, 1H), 2,16-2,24 (m, 4H), 2,46-2,63 (m, 2H), 2,83-2,95 (m, 1H), 4,43 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,14 (dd, J = 12,9 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 7,72-7,77 (m, 2H), 7,87 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,51 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,12 (s, 1H), 12,00 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 22,0, 24,1, 24,7, 30,9, 33,3, 34,9, 41,9, 48,9, 121,9, 123,5, 129,7, 131,6, 133,3, 147,8, 167,0, 167,1, 169,8, 172,2, 172,7, 174,3; Anal. calculado para C₂₀H₂₁N₃O₇ + 0,2H₂O: C, 57,33; H, 5,13; N, 10,03. Encontrado: C, 57,33; H, 4,89; N, 9,81.

5.14 [2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il-metil]-amida del ácido 6-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-hexanoico



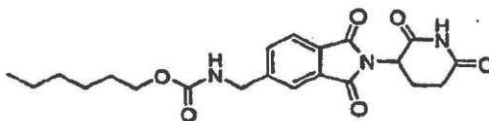
Etapa 1: Una mezcla de 2-oxazolidinona (1,74 g, 20,0 mmol), 6-bromohexanoato de etilo (4,46 g, 20,0 mmol) e hidruro sódico (0,80 g de una dispersión al 60%, 20 mmol), en acetonitrilo (10 ml) se calentó a 160°C en un reactor

de microondas durante 15 min. La mezcla se enfrió y el disolvente se separó a presión reducida. El producto bruto, el éster etílico del ácido 6-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-hexanoico se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2: Se añadió hidróxido de litio (0,48 g, 20 mmol) al producto bruto de la etapa 1 en metanol-agua 2:1 (30 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 70 h. La mezcla se evaporó a vacío. El residuo se disolvió en agua (75 ml), se lavó con cloruro de metileno (3 x 75 ml) y se acidificó (HCl). La mezcla resultante se extrajo con cloruro de metileno (6 x 50 ml), y los extractos combinados se secaron (MgSO₄) y se evaporaron, proporcionando 2,0 g de ácido 6-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-hexanoico, con 49% de rendimiento combinado a lo largo de dos etapas; RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,36-1,44 (m, 2H), 1,51-1,74 (m, 4H), 2,38 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,28 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,56 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 4,33 (t, J = 8,0 Hz, 2H).

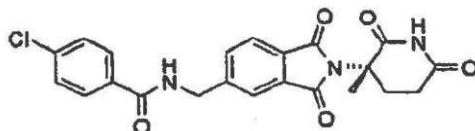
Etapa 3: Se añadió DBU (1,2 g, 8,1 mmol) a una suspensión agitada de hidrocloreto de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (1,0 g, 3,1 mmol) en acetonitrilo (35 ml), dando como resultado la formación de una disolución transparente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, y después se añadieron ácido 6-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-hexanoico (2,0 g, 10 mmol) y HOBt (0,5 g, 3,7 mmol), seguido de EDC (0,89 g, 4,7 mmol). Después de agitar durante 16 h adicionales, la mezcla se evaporó a vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (100 ml), y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se evaporaron. El residuo se cromatografió en sílice, usando un gradiente de cloruro de metileno-metanol, eluyendo 0,61 g del producto con cloruro de metileno-metanol 93:7, con 42% de rendimiento; p.f. 178-180°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 25/75, 3,36 (98,33%); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,26-1,28 (m, 2H), 1,43-1,61 (m, 4H), 2,04-2,08 (m, 1H), 2,18 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,46-2,63 (m, 2H), 2,83-2,96 (m, 1H), 3,12 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,49 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 4,42 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 4,43 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 12,9 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 7,72-7,77 (m, 2H), 7,89 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,51 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 11,12 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 22,0, 24,8, 25,7, 26,4, 30,9, 35,1, 41,9, 43,3, 43,8, 49,0, 61,5, 121,8, 123,5, 129,7, 131,6, 133,3, 147,8, 157,8, 167,0, 167,1, 169,8, 172,4, 172,7; Anal. calculado para C₂₃H₂₆N₄O₇ + 0,3H₂O: C, 58,05; H, 5,63; N, 11,77. Encontrado: C, 58,05; H, 5,42; N, 11,62.

5.15 Éster hexílico del ácido [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-carbámico



Una mezcla de hidrocloreto de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (1,0 g, 3,1 mmol), cloroformiato de hexilo (0,51 g, 3,1 mmol) y trietilamina (0,63 g, 6,2 mmol) en THF (35 ml) se agitó a 40°C en atmósfera de nitrógeno durante 3 h. La mezcla se enfrió y se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (3 x 100 ml), y se evaporó. El residuo se cromatografió con gradiente de cloruro de metileno-metanol, eluyendo el producto con cloruro de metileno-metanol 19:1. Este material se purificó más por HPLC preparativa, usando acetonitrilo-agua 50-50 isocrático, y proporcionando 0,40 g en forma de un sólido blanco, con 31% de rendimiento; p.f. 111-113°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 50/50, 5,08 (99,11%); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,11-1,57 (m, 11H), 2,02-2,07 (m, 1H), 2,46-2,63 (m, 2H), 2,84-2,96 (m, 1H), 3,97 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 4,35 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 12,9 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 7,72-7,77 (m, 2H), 7,84-7,90 (m, 2H), 11,13 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 13,8, 22,0, 25,0, 28,6, 30,8, 30,9, 43,5, 49,0, 64,0, 121,6, 123,5, 129,8, 131,6, 133,2, 147,9, 156,6, 167,0, 167,1, 169,8, 172,7; Anal. calculado para C₂₁H₁₅N₃O₆: C, 60,71; H, 6,07; N, 10,11. Encontrado: C, 60,49; H, 6,13; N, 9,91.

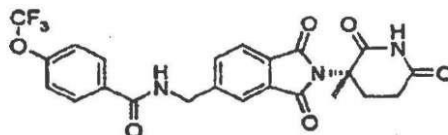
5.16 4-Cloro-N-[2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida



Una mezcla de hidrocloreto de 5-aminometil-2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-isoindol-1,3-diona (0,40 g, 1,18 mmol), cloruro de 4-clorobenzoilo (0,15 ml, 1,18 mmol) y diisopropiletilamina (0,41 ml, 2,37 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml), se lavó con HCl acuoso diluido (2 x 150 ml) y agua (2 x 150 ml), se secó (MgSO₄), y se evaporó a vacío, proporcionando 0,49 g del producto, con 94% de rendimiento; p.f. 163-165°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 50/50, 3,38 (98,94%); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,89 (s, 3H), 2,02-2,08 (m, 1H), 2,53-2,60 (m, 2H), 2,63-2,71 (m, 1H), 4,62 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,56-7,59 (m, 2H), 7,77-7,83 (m, 3H), 7,90-7,94 (m, 2H), 9,30 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 11,02 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 21,0, 28,5, 29,1, 42,6, 58,7, 121,6, 123,2, 128,5, 129,2, 129,6, 131,4, 132,6, 133,4, 136,3, 147,2, 165,4, 167,7, 167,9, 172,1, 172,2; Anal. calculado para C₂₂H₁₈N₃O₅Cl: C, 60,08; H, 4,12; N, 9,55. Encontrado: C, 59,70; H, 3,94; N,

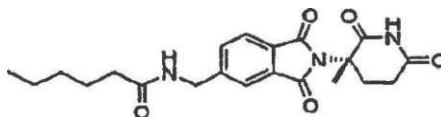
9,43.

5.17 N-[2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-trifluorometoxi-benzamida



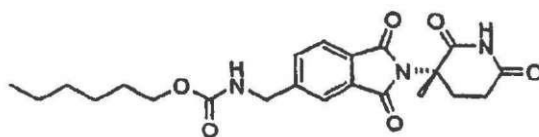
- 5 Una mezcla de hidrocloreto de 5-aminometil-2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-isoindol-3-diona (0,40 g, 1,18 mmol), cloruro de 4-(trifluorometoxi)benzoilo (0,19 ml, 1,18 mmol) y diisopropiletilamina (0,41 ml, 2,37 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml), se lavó con HCl acuoso diluido (2x150 ml) y agua (2x150 ml), se secó (MgSO₄), y se evaporó a vacío. El residuo se agitó en éter dietílico (20 ml). El sólido se filtró para dar 0,42 g del producto, con 72% de rendimiento; p.f. 161-163°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 50/50, 5,58 (97,42 %); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,89 (s, 3H), 2,02-2,08 (m, 1H), 2,49-2,60 (m, 2H), 2,63-2,72 (m, 1H), 4,63 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,48-7,51 (m, 2H), 7,78-7,84 (m, 3H), 8,00-8,05 (m, 2H), 9,34 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 11,02 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 21,0, 28,5, 29,1, 42,6, 58,7, 119,9 (q, J = 255), 120,7, 121,6, 123,2, 125,0, 129,6, 131,4, 133,0, 133,4, 147,2, 150,4, 165,2, 167,7, 167,8, 172,1, 172,2; Anal. calculado para C₂₃H₁₈N₃O₆F₃: C, 56,45; H, 3,71; N, 8,59. Encontrado: C, 56,16; H, 3,39; N, 8,45.

5.18 N-[2-[(3S)-3-Metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida del ácido hexanoico



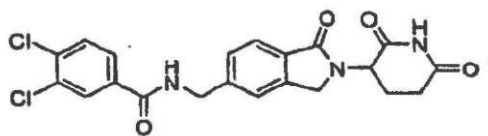
- 20 Una mezcla de hidrocloreto de 5-aminometil-2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-isoindol-1,3-diona (0,40 g, 1,2 mmol), cloruro de hexanoilo (0,17 ml, 1,2 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,41 ml, 2,4 mmol) en acetonitrilo anhidro (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml), se lavó con HCl acuoso diluido (2 x 150 ml) y agua (2 x 150 ml), se secó (MgSO₄), y se evaporó a vacío. El sólido resultante se agitó en éter dietílico durante la noche, se filtró y se secó para dar 0,36 g del producto, con 77% de rendimiento; p.f. 154-156°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 40/60, 4,51 (97,79%); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,85 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,19-1,32 (m, 4H), 1,48-1,57 (m, 2H), 1,89 (s, 3H), 2,02-2,08 (m, 1H), 2,15 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,53-2,60 (m, 2H), 2,63-2,72 (m, 1H), 4,41 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,68-7,81 (m, 3H), 8,49 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,02 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 13,8, 21,0, 21,8, 24,9, 28,6, 29,1, 30,9, 35,2, 41,8, 58,7, 121,4, 123,1, 129,5, 131,3, 133,2, 147,7, 167,7, 167,9, 172,1, 172,2, 172,4; Anal. calculado para C₂₁H₂₅N₃O₅: C, 63,15; H, 6,31; N, 10,52. Encontrado: C, 63,06; H, 6,14; N, 10,48.

- 30 5.19 Éster hexílico del ácido {2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil}-carbámico



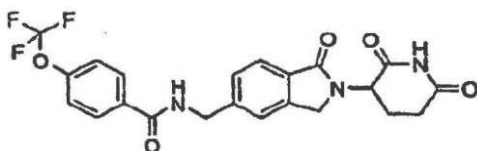
- 35 Una mezcla de hidrocloreto de 5-aminometil-2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-isoindol-1,3-diona (0,40 g, 1,18 mmol), cloroformiato de hexilo (0,19 ml, 1,18 mmol) y diisopropiletilamina (0,41 ml, 2,37 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml), se lavó con HCl acuoso diluido (2 x 150 ml) y agua (2 x 150 ml), se secó (MgSO₄), y se evaporó a vacío, proporcionando 0,45 g del producto, con 88% de rendimiento; p.f. 95-97°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 50/50, 6,94 (97,26 %); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,78-0,86 (m, 3H), 1,09-1,26 (m, 6H), 1,52-1,54 (m, 2H), 1,89 (s, 3H), 1,99-2,08 (m, 1H), 2,54-2,59 (m, 2H), 2,64-2,72 (m, 1H), 3,96 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 4,33 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,70-7,87 (m, 4H), 11,02 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 13,8, 21,0, 22,0, 25,0, 28,6, 29,1, 30,9, 43,5, 58,7, 64,0, 121,3, 123,1, 129,6, 131,4, 133,1, 147,7, 156,6, 167,7, 167,8, 172,1, 172,2; Anal. calculado para C₂₂H₂₇N₃O₆: C, 61,53; H, 6,34; N, 9,78. Encontrado: C, 61,73; H, 6,33; N, 9,58.

5.20 3,4-Dicloro-N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida



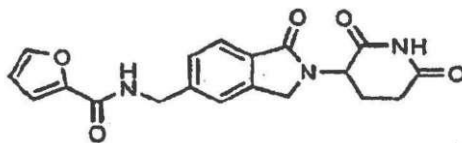
Una mezcla de hidrocloreto de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona (0,50 g, 1,6 mmol), cloruro de 3,4-diclorobenzoilo (0,34 g, 1,6 mmol) y TEA (0,32 g, 3,2 mmol) en THF (25 ml) se calentó a 40°C con agitación en atmósfera de N₂, durante 2,5 h. La mezcla se filtró, y el sólido filtrado se cargó en una columna de gel de sílice, que se llevó a cabo usando un gradiente de cloruro de metileno-metanol. El producto eluyó con cloruro de metileno-metanol 93:7, 0,42 g, con 58% de rendimiento; p.f. 260-262°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 40/60, 3,36 (99,65%); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,96-2,03 (m, 1H), 2,31-2,43 (m, 1H), 2,56-2,62 (m, 1H), 2,85-2,97 (m, 1H), 4,30 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,11 (dd, J = 13,4 Hz, J = 5,0 Hz, 1H), 7,45-7,55 (m, 2H), 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 8,4 Hz, J = 1,8 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,33 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 10,98 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 22,5, 31,2, 42,9, 47,1, 51,6, 122,2, 123,0, 127,2, 127,6, 129,2, 130,4, 130,7, 131,3, 134,1, 134,4, 142,4, 143,4, 164,0, 167,9, 171,0, 172,8; Anal. calculado para C₂₁H₁₇Cl₂N₃O₄ + 0,25H₂O: C, 55,95; H, 3,91; N, 9,32. Encontrado: C, 55,98; H, 3,55; N, 9,32.

5.21 N-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-trifluorometoxi-benzamida



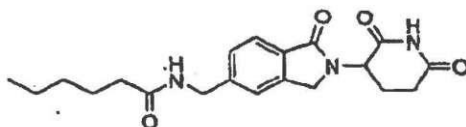
Una mezcla de hidrocloreto de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona (0,40 g, 1,29 mmol), cloruro de 4-(trifluorometoxi)benzoilo (0,20 ml, 1,29 mmol) y diisopropiletilamina (0,41 ml, 2,37 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido se filtró, se lavó con acetonitrilo adicional (20 ml), y se secó para dar 0,41 g del producto, con 68% de rendimiento; p.f. 133-135°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 40/60, 5,44 (98,98 %); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,98-2,01 (m, 1H), 2,27-2,45 (m, 1H), 2,57-2,62 (m, 1H), 2,85-2,97 (m, 1H), 4,30 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 5,11 (dd, J = 13,5 Hz, J = 5,1 Hz, 1H), 7,46-7,55 (m, 4H), 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 9,27 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 10,98 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 22,5, 31,2, 42,8, 47,1, 51,6, 119,9 (q, J = 255,8 Hz), 120,7, 122,1, 122,9, 127,1, 129,6, 130,4, 133,2, 142,4, 143,7, 150,3, 165,1, 167,9, 171,0, 172,8; Anal. calculado para C₂₂H₁₈N₃O₅F₃ + 0,15H₂O: C, 56,94; H, 3,97; N, 9,05. Encontrado: C, 56,54; H, 3,63; N, 8,95.

5.22 [2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]amida del ácido furan-2-carboxílico



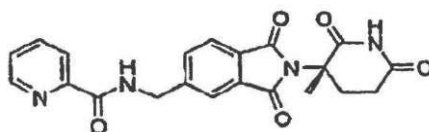
Una mezcla de hidrocloreto de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona (0,40 g, 1,29 mmol), cloruro de 2-furoilo (0,13 ml, 1,29 mmol) y diisopropiletilamina (0,41 ml, 2,37 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró, y el sólido se lavó con acetonitrilo adicional (20 ml) y se secó, proporcionando 0,33 g del producto, con 71% de rendimiento; p.f. 338-340°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 20/80, 5,65 (96,68%); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,97-2,10 (m, 1H), 2,19-2,45 (m, 1H), 2,50-2,62 (m, 1H), 2,73-3,03 (m, 1H), 4,30 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 5,10 (dd, J = 13,2 Hz, J = 5,1 Hz, 1H), 6,64-8,20 (m, 6H), 9,04 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 10,98 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 22,5, 31,2, 42,0, 47,1, 51,6, 111,9, 113,6, 122,1, 122,9, 127,1, 130,4, 142,4, 143,7, 145,1, 147,7, 157,8, 167,9, 171,0, 172,8; Anal. calculado para C₁₉H₁₇N₃O₅ + 0,1H₂O: C, 61,82; H, 4,70; N, 11,38. Encontrado: C, 61,45; H, 4,46; N, 11,37.

5.23 [2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida del ácido hexanoico



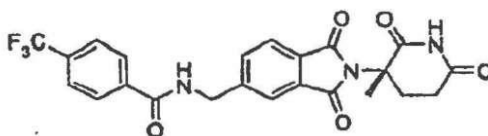
Una mezcla de hidrocloreto de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0,40 g, 1,29 mmol), cloruro de hexanoilo (0,18 ml, 1,29 mmol) y diisopropiletilamina (0,41 ml, 2,37 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido se filtró y se lavó con acetonitrilo adicional para dar 0,26 g del producto, con 55% de rendimiento; p.f. 206-208°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 30/70, 5,30 (98,77%); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,86 (t, J = 6,6 Hz, 3H), 1,25-1,29 (m, 4H), 1,48-1,58 (m, 2H), 1,98-2,01 (m, 1H), 2,14 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,33-2,42 (m, 1H), 2,57-2,63 (m, 1H), 2,86-2,98 (m, 1H), 4,27-4,47 (m, 4H), 5,11 (dd, J = 13,2 Hz, J = 4,8 Hz, 1H), 7,37-7,45 (m, 2H), 7,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,40 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 10,98 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 13,8, 21,8, 22,5, 24,9, 30,9, 31,2, 35,3, 42,0, 47,1, 51,6, 122,0, 122,9, 127,0, 130,3, 142,3, 144,1, 167,9, 171,0, 172,2, 172,8; Anal. calculado para C₂₀H₂₅N₃O₄ + 0,1H₂O: C, 64,36; H, 6,81; N, 11,26. Encontrado: C, 64,16; H, 6,80; N, 11,17.

5.24 [2-(3S)-3-Metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida del ácido piridina-2-carboxílico



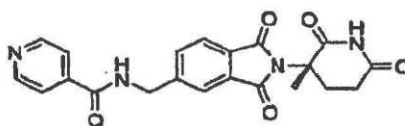
Una mezcla de hidrocloreto de 5-aminometil-2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-isoindol-1,3-diona (0,85 g, 2,5 mmol), hidrocloreto del cloruro de picolinoilo (0,45 g, 2,5 mmol) y trietilamina (0,76 g, 7,5 mmol) en acetonitrilo anhidro (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 13 h. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró a vacío, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó con HCl acuoso 4 N (150 ml) y se neutralizó con bicarbonato sódico. El sólido precipitado se aisló por filtración, se lavó con agua (200 ml) y se secó para dar el producto en forma de un sólido blanco (0,47 g, 46% de rendimiento); p.f. 365-367°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 30/70, 6,59 (96,15%); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,88 (s, 3H), 2,01-2,07 (m, 1H), 2,54-2,74 (m, 3H), 4,64 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 7,61-7,65 (m, 1H), 7,79-7,83 (m, 3H), 7,98-8,06 (m, 2H), 8,68 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 9,61 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 11,01 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 21,0, 28,5, 29,1, 42,3, 58,7, 121,8, 122,0, 123,1, 126,7, 129,6, 131,3, 133,5, 137,8, 147,3, 148,5, 149,7, 164,2, 167,7, 167,9, 172,1, 172,2; Anal. calculado para C₂₁H₁₈N₄O₅ + 0,3H₂O: C, 61,25; H, 4,55; N, 13,61. Encontrado: C, 60,88; H, 4,22; N, 13,33.

5.25 N-[2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-trifluorometil-benzamida



Una mezcla de hidrocloreto de 5-aminometil-2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-isoindol-1,3-diona (0,85 g, 2,5 mmol), cloruro de 4-(trifluorometil)-benzoilo (0,52 g, 2,5 mmol) y trietilamina (0,51 g, 5,0 mmol) en acetonitrilo anhidro (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 13 h. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró, y el residuo sólido resultante se cromatografió en gel de sílice usando un gradiente de metanol-cloruro de metileno, eluyendo el producto con metanol-cloruro de metileno 3:97 para dar el producto en forma de un sólido blanco (0,94 g, 80% de rendimiento); p.f. 188-190°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 50/50, 3,82 (99,33%); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,89 (s, 3H), 2,02-2,08 (m, 1H), 2,53-2,72 (m, 3H), 4,65 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,79-8,11 (m, 7H), 9,46 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,02 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 21,0, 28,6, 29,1, 42,7, 58,8, 121,7, 123,2, 123,9 (q, J = 271 Hz), 125,5 (q, J = 3,8 Hz), 128,2, 129,7, 131,3 (q, J = 31,5 Hz), 131,4, 133,5, 137,7, 147,0, 165,3, 167,7, 167,9, 172,1, 172,2; Anal. calculado para C₂₃H₁₈N₃O₅F₃: C, 58,35; H, 3,83; N, 8,88. Encontrado: C, 58,05; H, 3,64; N, 8,65.

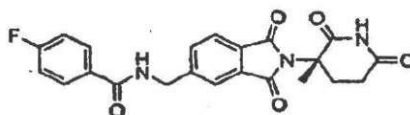
5.26 N-[2-[(3S)-3-Metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-isonicotinamida



Una mezcla de hidrocloreto de 5-aminometil-2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-isoindol-1,3-diona (0,85 g, 2,5 mmol), hidrocloreto del cloruro de isonicotinoilo (0,45 g, 2,5 mmol) y trietilamina (0,76 g, 7,5 mmol) en acetonitrilo anhidro (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo amarillo resultante se cromatografió en gel de sílice usando un gradiente de metanol-cloruro de metileno, eluyendo el producto con metanol-cloruro de metileno 5:95. El producto bruto se agitó en agua (20 ml) durante 15 h. El sólido resultante se filtró y se lavó con agua adicional (20 ml). El sólido después se agitó en metanol (20 ml) durante 2 días,

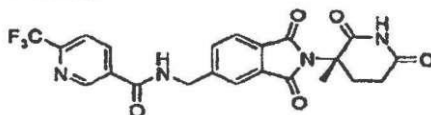
se filtró, y se lavó con metanol adicional (20 ml), proporcionando el producto en forma de un sólido blanco (0,23 g, 23% de rendimiento); p.f. 186-188°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₂O 25/75, 3,06 (97,62%); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,89 (s, 3H), 2,02-2,08 (m, 1H), 2,53-2,76 (m, 3H), 4,65 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 7,79-7,84 (m, 5H), 8,76 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 9,51 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,02 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 21,0, 28,5, 29,1, 42,6, 58,8, 121,2, 121,7, 123,2, 129,7, 131,4, 133,5, 140,9, 146,8, 150,3, 164,9, 167,7, 167,8, 172,1, 172,2; Anal. calculado para C₂₁H₁₈N₄O₅ + 0,2H₂O: C, 61,52; H, 4,52; N, 13,66. Encontrado: C, 61,28; H, 4,36; N, 13,55.

5.27 4-Fluoro-N-[2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida



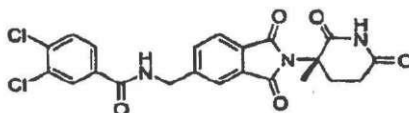
Una mezcla de hidrocloreto de 5-aminometil-2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-isoindol-1,3-diona (0,85 g, 2,5 mmol), cloruro de 4-fluorobenzoilo (0,40 g, 2,5 mmol) y trietilamina (0,51 g, 5,0 mmol) en acetonitrilo anhidro (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró a vacío, y el residuo se cromatografió en gel de sílice usando un gradiente de metanol-cloruro de metileno, eluyendo el producto con metanol-cloruro de metileno 5:95. Las fracciones combinadas se concentraron y el sólido resultante se agitó en éter dietílico durante 2 h. La suspensión se filtró y el sólido se lavó con éter dietílico adicional para dar el producto en forma de un sólido blanco (0,41 g, 38% de rendimiento); p.f. 231-233°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 40/60, 3,90 (96,87%); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,89 (s, 3H), 2,02-2,06 (m, 1H), 2,54-2,75 (m, 3H), 4,62 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 7,30-7,36 (m, 2H), 7,77-7,83 (m, 3H), 7,95-7,99 (m, 2H), 9,24 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,02 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 21,0, 28,5, 29,1, 42,6, 58,7, 115,3 (d, J = 21 Hz), 121,6, 123,2, 129,6, 129,9 (d, J = 8,3 Hz), 130,4 (d, J = 3,0 Hz), 131,4, 133,4, 147,3, 164,0 (d, J = 247 Hz), 165,3, 167,7, 167,9, 172,1, 172,2; Anal. calculado para C₂₂H₁₈N₃O₅F: C, 62,41; H, 4,29; N, 9,92. Encontrado: C, 62,46; H, 4,12; N, 9,88.

5.28 N-[2-(3S)-(3-Metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-6-trifluorometil-nicotinamida



Una mezcla de hidrocloreto de 5-aminometil-2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-isoindol-1,3-diona (0,65 g, 1,9 mmol), cloruro de 6-(trifluorometil)nicotinoilo (0,40 g, 1,9 mmol) y trietilamina (0,39 g, 3,8 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con HCl 4 N (2 x 150 ml) y agua (2 x 150 ml), se secó (MgSO₄) y se evaporó a vacío. El residuo se cromatografió en gel de sílice (acetato de etilo) proporcionando 0,58 g del producto, con 65% de rendimiento en forma de un sólido blanco; p.f. 358-360°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 40/60, 5,10 (99,34%); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,89 (s, 3H), 2,00-2,08 (m, 1H), 2,55-2,72 (m, 3H), 4,69 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,83 (s, 3H), 8,08 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,51 (dd, J = 8,1 Hz y 1,8 Hz, 1H), 9,21 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 9,61 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,02 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 21,0, 28,6, 29,1, 42,7, 58,8, 120,7 (q, J = 3,0 Hz), 121,4 (q, J = 273 Hz), 121,8, 123,2, 129,8, 131,4, 132,6, 133,5, 137,5, 146,6, 148,2 (q, J = 33,8 Hz), 149,0, 163,9, 167,7, 167,8, 172,1, 172,2; Anal. calculado para C₂₂H₁₇N₄O₅F₃ + 0,1H₂O: C, 55,49; H, 3,64; N, 11,77. Encontrado: C, 55,11; H, 3,35; N, 11,64.

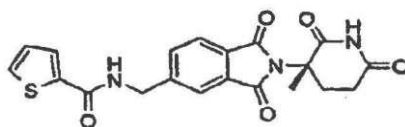
5.29 3,4-Dicloro-N-[2-(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida



Una mezcla de hidrocloreto de 5-aminometil-2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-isoindol-1,3-diona (0,65 g, 1,9 mmol), cloruro de 3,4-diclorobenzoilo (0,40 g, 1,9 mmol) y trietilamina (0,39 g, 3,8 mmol) en acetonitrilo anhidro (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con HCl 4 N (2 x 150 ml), agua (2 x 150 ml), se secó (MgSO₄), y se evaporó a vacío. El sólido se agitó en éter dietílico durante la noche y después se filtró. El sólido se cromatografió en gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo-hexano, eluyendo el producto con acetato de etilo-hexano 90:10. Las fracciones combinadas se concentraron a vacío y el sólido resultante se agitó en éter dietílico durante 2 h. La suspensión se filtró y el sólido se lavó con éter dietílico adicional para dar el producto en forma de un sólido

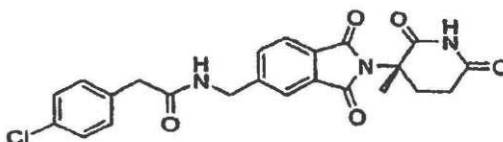
blanco (0,54 g, 60% de rendimiento); p.f. 162-164°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 50/50, 4,89 (98,63%); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,89 (s, 3H), 1,99-2,08 (m, 1H), 2,55-2,75 (m, 3H), 4,63 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,78-7,89 (m, 5H), 8,13 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,39 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,01 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 21,0, 28,6, 29,1, 42,7, 58,8, 121,7, 123,2, 127,6, 129,2, 129,7, 130,8, 131,3, 131,4, 133,5, 134,2, 134,3, 146,9, 164,2, 167,7, 167,8, 172,1, 172,2; Anal. calculado para C₂₂H₁₇N₃O₅Cl₂: C, 55,71; H, 3,61; N, 8,86. Encontrado: C, 55,34; H, 3,66; N, 8,67.

5.30 [2-(3S)-3-Metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida del ácido tiofeno-2-carboxílico



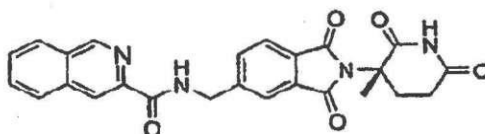
Una mezcla de hidrocloreto de 5-aminometil-2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-isoindol-1,3-diona (0,85 g, 2,5 mmol), cloruro de 2-tiofenocarbonilo (0,37 g, 2,5 mmol) y trietilamina (0,51 g, 5,0 mmol) en acetonitrilo anhidro (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción después se concentró a vacío, y el residuo se cromatografió en gel de sílice usando un gradiente de metanol-cloruro de metileno, eluyendo el producto con metanol-cloruro de metileno 5:95. El disolvente se concentró a vacío, y el sólido resultante se disolvió en DMF (4 ml) y la mezcla se calentó a 95°C durante 1 h. Después se añadió gota a gota agua (5 ml) y la mezcla después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La suspensión resultante se filtró y se lavó con agua adicional para dar el producto en forma de un sólido blanco (0,62 g, 60% de rendimiento); p.f. 222-224°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 30/70, 6,67 (96,69%); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,89 (s, 3H), 2,02-2,08 (m, 1H), 2,53-2,73 (m, 3H), 4,60 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,16-7,19 (m, 1H), 7,76-7,84 (m, 5H), 9,22 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,01 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 21,0, 28,5, 29,1, 42,4, 58,7, 121,6, 123,2, 128,0, 128,4, 129,6, 131,1, 131,4, 133,4, 139,3, 147,3, 161,3, 167,7, 167,9, 172,1, 172,2; Anal. calculado para C₂₀H₁₇N₃O₅S: C, 58,39; H, 4,16; N, 10,21. Encontrado: C, 58,55; H, 3,98; N, 10,06.

5.31 2-(4-Clorofenil)-N-[2-(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-acetamida



Una mezcla de hidrocloreto de 5-aminometil-2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-isoindol-1,3-diona (0,65 g, 1,9 mmol), cloruro de 4-clorofenilacetilo (0,36 g, 1,9 mmol) y trietilamina (0,39 g, 3,8 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron cloruro de 4-clorofenilacetilo (0,36 g, 1,9 mmol) y trietilamina (0,39 g, 3,8 mmol) a la mezcla de reacción, y se continuó agitando durante 3 h adicionales. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con HCl 4 N (2 x 150 ml) y agua (2 x 150 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se cromatografió en gel de sílice usando un gradiente de metanol-CH₂Cl₂, eluyendo el producto con metanol-CH₂Cl₂ 5:95, y proporcionando 0,60 g del producto en forma de un sólido blanco con un 69% de rendimiento; p.f. 156-158°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 40/60, 6,09 (95,59%); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,89 (s, 3H), 2,02-2,08 (m, 1H), 2,53-2,76 (m, 3H), 4,42 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,28-7,44 (m, 4H), 7,68-7,80 (m, 3H), 8,73 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,03 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 21,0, 28,6, 29,1, 41,4, 42,1, 58,8, 121,5, 123,1, 128,2, 129,6, 130,9, 131,2, 131,4, 133,3, 135,1, 147,3, 167,7, 167,8, 170,1, 172,1, 172,2; Anal. calculado para C₂₂H₁₇N₄O₅F₃ + 0,10H₂O + 0,15EtOAc: C, 60,45; H, 4,60; N, 8,96. Encontrado: C, 60,37; H, 4,21; N, 8,56.

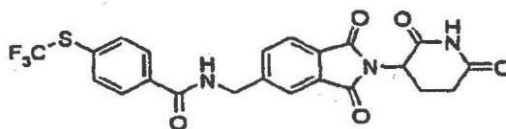
5.32 [2-[(3S)-3-Metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-amida del ácido isoquinolina-3-carboxílico



Se disolvió ácido 3-isoquinolinacarboxílico hidrato (0,33 g, 1,9 mmol) en DMF (20 ml) y se añadió CDI (0,34 g, 2,1 mmol). La mezcla se agitó a 40°C durante 1 h. Después se añadieron hidrocloreto de 5-aminometil-2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-isoindol-1,3-diona (0,65 g, 1,9 mmol) y trietilamina (0,39 g, 3,8 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 90 min adicionales. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió agua (30 ml) y precipitó un sólido. El sólido precipitado se aisló por filtración, se lavó con agua

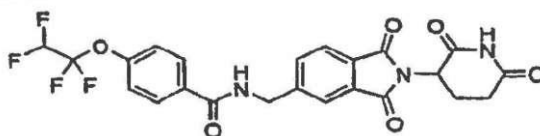
adicional, y se secó para dar 0,66 g del producto con un 76% de rendimiento; p.f. 259-261°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 50/50, 3,24 (97,97%); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,88 (s, 3H), 2,01-2,07 (m, 1H), 2,53-2,74 (m, 3H), 4,71 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 7,80-7,92 (m, 5H), 8,19-8,28 (m, 2H), 8,58 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 9,75 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 11,02 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 21,0, 28,5, 29,1, 42,4, 58,7, 120,0, 121,8, 123,1, 127,8, 128,0, 129,2, 129,3, 129,6, 131,4, 133,6, 135,3, 143,5, 147,5, 151,6, 164,5, 167,7, 167,9, 172,1, 172,2; Anal. calculado para C₂₂H₂₀N₄O₅ + 0,20H₂O: C, 65,27; H, 4,47; N, 12,18. Encontrado: C, 64,98; H, 4,33; N, 12,18.

5.33 N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindol-5-il)metil)-4-(trifluorometiltio)benzamida



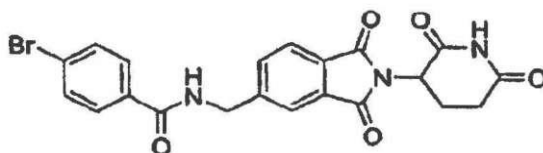
Se añadió TEA a una mezcla agitada de hidrocloreto de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (1,0 g, 3,1 mmol) y cloruro de 4-(trifluorometiltio)benzoilo (0,75 g, 3,1 mmol) en acetonitrilo (30 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se separó y se concentró a vacío. El residuo se cromatografió en gel de sílice usando un gradiente de hexanos-acetato de etilo, eluyendo 1,2 g del producto con acetato de etilo 60-70%, con 76% de rendimiento en forma de un sólido blanco; p.f. 171-173°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 50/50, 4,72 (97,94%); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,02-2,10 (m, 1H), 2,46-2,63 (m, 2H), 2,83-2,95 (m, 1H), 4,66 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 12,8 Hz, J = 5,3 Hz, 1H), 7,81-7,92 (m, 5H), 8,00-8,03 (m, 2H), 9,41 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 11,13 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 22,0, 30,9, 42,7, 49,0, 122,0, 123,6, 126,4, 128,7, 129,5 (q, J = 306 Hz), 129,9, 131,6, 133,5, 135,9, 136,5, 147,2, 165,5, 167,0, 167,1, 169,8, 172,7; Anal. calculado para C₂₂H₁₆N₃O₅F₃S: C, 53,77; H, 3,28; N, 8,55. Encontrado: C, 53,55; H, 3,14; N, 8,37.

5.34 N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindol-5-il)metil)-4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)benzamida



Una mezcla de ácido 4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)benzoico (0,73 g, 3,1 mmol) y CDI (0,55 g, 3,4 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a 40°C durante 2 h, y después se añadió hidrocloreto de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (1,0 g, 3,1 mmol). Después de 2 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en acetato de etilo (100 ml), y después se lavó con NaHCO₃ (3 x 75 ml) y después se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice (acetato de etilo) proporcionando 0,79 g del producto en forma de un sólido blanco con un 51% de rendimiento; p.f. 148-150°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 50/50, 4,72 (98,94%); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,99-2,10 (m, 1H), 2,48-2,63 (m, 2H), 2,84-2,96 (m, 1H), 4,66 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 12,9 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 6,85 (tt, J = 51,9, J = 3,1, 1H), 7,42 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,81-7,92 (m, 3H), 8,00-8,04 (m, 2H), 9,32 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 11,13 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 22,0, 30,9, 42,7, 49,0, 107,7 (tt, J = 247, J = 40), 116,4 (tt, J = 269, J = 27), 121,2, 122,0, 123,5, 129,5, 129,8, 131,6, 132,5, 133,4, 147,4, 150,3, 165,4, 167,0, 167,1, 169,8, 172,7; Anal. calculado para C₂₃H₁₇N₃O₆F₄: C, 54,44; H, 3,38; N, 8,28. Encontrado: C, 54,24; H, 3,28; N, 8,15.

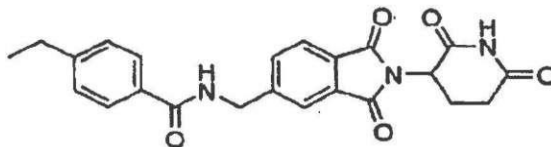
5.35 4-Bromo-N-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida



Una mezcla de hidrocloreto de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (1,0 g, 3,1 mmol), cloruro de 4-bromobenzoilo (0,68 g, 3,1 mmol) y trietilamina (0,63 g, 6,2 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice (acetato de etilo) proporcionando 1,2 g del producto en forma de un sólido blanco con un 83% de rendimiento; p.f. 166-168°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 40/60, 6,07 (97,97%); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,02-2,10 (m, 1H), 2,46-2,63 (m, 2H), 2,83-2,95 (m, 1H), 4,64 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 12,6 Hz, J = 5,1 Hz, 1H), 7,69-7,74 (m, 2H), 7,80-7,91 (m, 5H), 9,30 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,12 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 22,0, 30,9, 42,7, 49,0, 122,0, 123,5, 125,2, 129,4, 129,8, 131,4, 131,6, 133,0, 133,5, 147,4, 165,5, 167,0, 167,1, 169,8, 172,7; Anal. calculado para C₂₁H₁₆N₃O₅Br: C, 53,63; H, 3,43; N, 8,94.

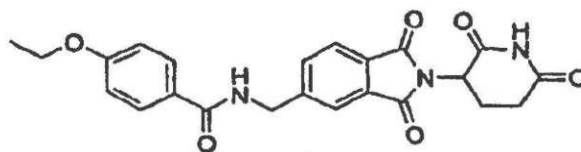
8,94; Br, 16,99. Encontrado: C, 53,61; H, 3,14; N, 8,84; Br, 16,80.

5.36 N-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-etil-benzamida



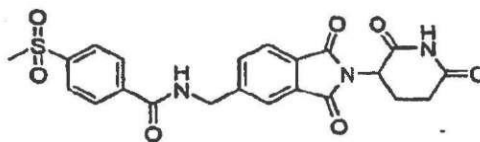
Una mezcla de hidrocloreto de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (1,00 g, 3,1 mmol), cloruro de 4-etilbenzoilo (0,52 g, 3,1 mmol) y trietilamina (0,63 g, 6,2 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La suspensión de la reacción se filtró y el sólido se lavó con acetonitrilo adicional. El sólido después se agitó en agua durante 2 h, se filtró y se secó para dar 0,51 g del producto. El filtrado de la mezcla de reacción se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice (acetato de etilo). Las fracciones combinadas se concentraron y el sólido resultante se agitó en éter dietílico durante la noche, se filtró y se secó para dar 0,59 g del producto, rendimiento global: 85% de rendimiento. El producto era un sólido blanco; p.f. 191-193°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 40/60, 6,56 (99,32%); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,20 (t, J = 5,7 Hz, 3H), 2,02-2,10 (m, 1H), 2,47-2,70 (m, 2H), 2,83-2,95 (m, 1H), 4,64 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 5,16 (dd, J = 12,9 Hz, J = 5,1 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,79-7,91 (m, 5H), 9,15 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,12 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 15,3, 22,0, 28,0, 30,9, 42,5, 49,0, 121,9, 123,5, 127,3, 127,7, 129,8, 131,4, 131,6, 133,4, 147,5, 147,7, 166,3, 167,0, 167,1, 169,8, 172,7; Anal. calculado para C₂₃H₂₁N₃O₅: C, 65,86; H, 5,05; N, 10,02. Encontrado: C, 65,73; H, 4,86; N, 9,91.

5.37 N-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-etoxi-benzamida



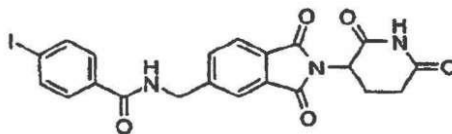
Se disolvió ácido 4-etoxibenzoico (0,51 g, 3,1 mmol) en DMF (20 ml) y se añadió CDI (0,55 g, 3,4 mmol). La mezcla se agitó a 40°C durante 1 h. Después se añadieron hidrocloreto de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (1,00 g, 3,1 mmol) y trietilamina (0,63 g, 6,2 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 90 min adicionales. La mezcla después se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después se añadió agua (30 ml) y precipitó un sólido. El sólido se aisló por filtración, se lavó con agua adicional y el sólido resultante se cromatografió en gel de sílice (acetato de etilo) proporcionando 0,21 g del producto, con 16% de rendimiento en forma de un sólido blanco; p.f. 213-215°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 40/60, 3,71 (99,35%); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,34 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 2,02-2,09 (m, 1H), 2,46-2,62 (m, 2H), 2,83-2,95 (m, 1H), 4,06-4,13 (m, 2H), 4,62 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,14 (dd, J = 12,9 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 6,98-7,03 (m, 2H), 7,79-7,91 (m, 5H), 9,07 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 11,12 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 14,5, 22,0, 30,9, 42,5, 49,0, 63,3, 114,0, 121,9, 123,5, 125,9, 129,1, 129,7, 131,6, 133,4, 147,9, 161,0, 165,9, 167,0, 167,1, 169,8, 172,7; Anal. calculado para C₂₃H₂₁N₃O₆: C, 63,44; H, 4,86; N, 9,65. Encontrado: C, 63,41; H, 4,76; N, 9,41.

5.38 N-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-metanosulfonil-benzamida



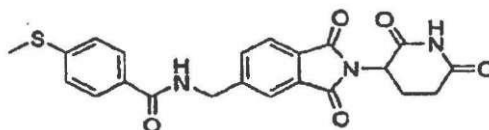
Se disolvió ácido 4-(metilsulfonil)-benzoico (0,62 g, 3,1 mmol) en DMF (20 ml) y se añadió CDI (0,55 g, 3,4 mmol). La mezcla se agitó a 40°C durante 1 h. Se añadieron hidrocloreto de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (1,0 g, 3,1 mmol) y trietilamina (0,63 g, 6,2 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 90 min adicionales. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se cromatografió en gel de sílice (acetato de etilo) proporcionando 0,83 g del producto con un 57% de rendimiento en forma de un sólido blanco; p.f. 241-243°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 30/70, 3,48 (98,80%); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,03-2,08 (m, 1H), 2,49-2,63 (m, 2H), 2,83-2,91 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 4,68 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 12,6 Hz, J = 5,1 Hz, 1H), 7,82-7,92 (m, 3H), 8,04-8,07 (m, 2H), 8,12-8,15 (m, 2H), 9,49 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 11,12 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 22,0, 30,9, 42,8, 43,3, 49,0, 122,0, 123,6, 127,1, 128,3, 129,9, 131,6, 133,5, 138,3, 143,1, 147,1, 165,2, 167,0, 167,1, 169,8, 172,7; Anal. calculado para C₂₂H₁₉N₃O₇S: C, 56,28; H, 4,08; N, 8,95. Encontrado: C, 56,13; H, 3,90; N, 8,74.

5.39 N-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-yodo-benzamida



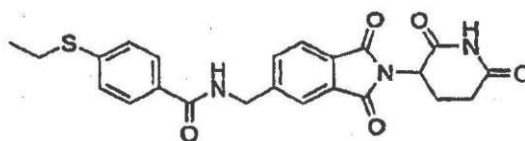
Se disolvió ácido 4-yodobenzoico (0,77 g, 3,1 mmol) en DMF (20 ml), y se añadió CDI (0,55 g, 3,4 mmol). La mezcla se agitó a 40°C durante 1 h. Se añadieron hidrocloreto de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (1,00 g, 3,1 mmol) y trietilamina (0,63 g, 6,2 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 90 min adicionales. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción después se concentró, y el residuo se cromatografió en gel de sílice (acetato de etilo) para dar un sólido que se agitó en éter dietílico durante la noche, se filtró y se secó para dar 1,33 g del producto, con 83% de rendimiento en forma de un sólido blanco; p.f. 163-165°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 50/50, 3,27 (97,68%); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,03-2,09 (m, 1H), 2,46- 2,63 (m, 2H), 2,83-2,95 (m, 1H), 4,63 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,14 (dd, J = 12,9 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 7,67-7,91 (m, 7H), 9,29 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 11,12 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 22,0, 30,9, 42,6, 49,0, 99,1, 122,0, 123,5, 129,2, 129,8, 131,6, 133,3, 133,5, 137,3, 147,4, 165,8, 167,0, 167,1, 169,8, 172,7; Anal. calculado para C₂₁H₁₆N₃O₅I: C, 48,76; H, 3,12; N, 8,12. Encontrado: C, 48,64; H, 2,77; N, 7,85.

5.40 N-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-metilsulfanil-benzamida



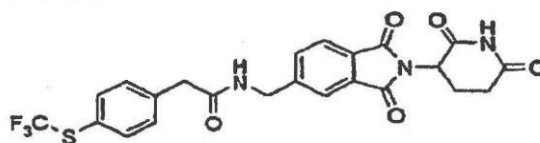
Se disolvió ácido 4-(metiltio)-benzoico (0,52 g, 3,1 mmol) en DMF (20 ml), y se añadió CDI (0,55 g, 3,4 mmol). La mezcla se agitó a 40°C durante 1 h. Después se añadieron hidrocloreto de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (1,00 g, 3,1 mmol) y trietilamina (0,63 g, 6,2 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 90 min adicionales. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se cromatografió en gel de sílice (acetato de etilo) proporcionando 0,75 g del producto con un 56% de rendimiento en forma de un sólido blanco; p.f. 187-189°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 40/60, 4,61 (95,58%); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,03-2,10 (m, 1H), 2,46-2,63 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,83-2,95 (m, 1H), 4,63 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,14 (dd, J = 12,6 Hz, J = 5,1 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,80- 7,91 (m, 5H), 9,18 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,12 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 14,1, 22,0, 30,9, 42,6, 49,0, 121,9, 123,5, 124,9, 127,7, 129,8, 129,9, 131,6, 133,4, 142,8, 147,7, 165,9, 167,0, 167,1, 169,8, 172,7; Anal. calculado para C₂₂H₁₉N₃O₅S + 0,1H₂O: C, 60,15; H, 4,41; N, 9,57. Encontrado: C, 59,98; H, 4,32; N, 9,61.

5.41 N-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-4-etilsulfanil-benzamida



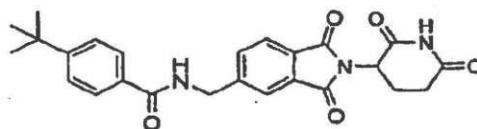
Se disolvió ácido 4-(etiltio)-benzoico (0,56 g, 3,1 mmol) en DMF (20 ml,) y se añadió CDI (0,55 g, 3,4 mmol). La mezcla se agitó a 40°C durante 1 h. Se añadieron hidrocloreto de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (1,00 g, 3,1 mmol) y trietilamina (0,63 g, 6,2 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 90 min adicionales. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se cromatografió en gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo-hexano, eluyendo el producto con acetato de etilo-hexano 80:20, proporcionando 1,1 g del producto con un 81% de rendimiento en forma de un sólido blanco; p.f. 175-177°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 40/60, 6,93 (99,44%); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,27 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,02-2,09 (m, 1H), 2,47-2,63 (m, 2H), 2,83-2,95 (m, 1H), 3,06 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 4,63 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 5,14 (dd, J = 12,9 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 7,37-7,39 (m, 2H), 7,80-7,91 (m, 5H), 9,18 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,12 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 13,9, 22,0, 25,2, 30,9, 42,6, 49,0, 121,9, 123,5, 126,3, 127,8, 129,8, 130,4, 131,6, 133,4, 141,2, 147,6, 165,9, 167,0, 167,1, 169,8, 172,7; Anal. calculado para C₂₃H₂₁O₅S: C, 61,19; H, 4,69; N, 9,31. Encontrado: C, 60,80; H, 4,34; N, 9,21.

5.42 N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-5-il)metil)-2-(4-(trifluorometiltio)fenil)acetamida



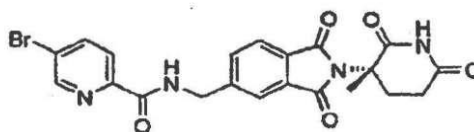
Una mezcla de ácido 4-(trifluorometiltilio)fenilacético (0,73 g, 3,1 mmol), y CDI (0,55 g, 3,4 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a 40°C durante 2 h, y después se añadió hidrocloreto de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (1,0 g, 3,1 mmol). Después de 2 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en acetato de etilo (100 ml), y se lavó con NaHCO₃ (3 x 75 ml) y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice (acetato de etilo) proporcionando 1,2 g del producto con un 77% de rendimiento en forma de un sólido blanco; p.f. 140-142°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 50/50, 3,87 (98,06%); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,02-2,09 (m, 1H), 2,47-2,63 (m, 2H), 2,84-2,96 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 4,46 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 12,9 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,65- 7,77 (m, 4H), 7,87 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,82 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 11,13 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 21,2, 30,1, 40,9, 41,3, 48,2, 119,9, 120,0, 121,1, 122,6, 128,8 (q, J = 306 Hz), 129,0, 129,9, 130,8, 132,5, 135,3, 139,2, 146,5, 166,1, 166,2, 167,0, 171,9; Anal. calculado para C₂₃H₁₈N₃O₅F₃S: C, 54,65; H, 3,59; N, 8,31. Encontrado: C, 54,45; H, 3,73; N, 7,93.

5.43 4-terc-Butil-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)metil)-benzamida



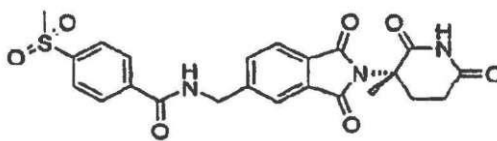
Se añadió TEA a una mezcla de hidrocloreto de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (1,0 g, 3,1 mmol) y cloruro de 4-(*t*-butil)benzoilo (0,61 g, 3,1 mmol) en acetonitrilo (35 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml), y la fase orgánica se separó y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice usando un gradiente de hexanos-acetato de etilo, eluyendo 1,1 g del producto con 80-90% de acetato de etilo, con 80% de rendimiento en forma de un sólido blanco; p.f. 164-166°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 50/50, 4,26 (99,57%); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,30 (s, 9H), 2,01-2,09 (m, 1H), 2,46- 2,63 (m, 2H), 2,84-2,96 (m, 1H), 4,65 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 12,9 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 7,49-7,52 (m, 2H), 7,79-7,91 (m, 5H), 9,16 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,13 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 22,0, 30,9, 34,6, 42,5, 49,0, 121,9, 123,5, 125,1, 127,1, 129,7, 131,1, 131,6, 133,3, 147,8, 154,3, 166,3, 167,0, 167,1, 169,8, 172,7; Anal. calculado para C₂₅H₂₅N₃O₅ · 0,25H₂O: C, 66,43; H, 5,69; N, 9,30. Encontrado: C, 66,49; H, 5,62; N, 8,96.

5.44 5-Bromo-N-[[2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1,3-dioxoisoindolin-5-il]metil]picolinamida



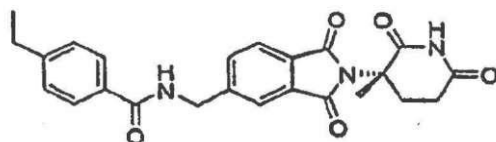
Una mezcla de ácido 5-bromopicolínico (0,40 g, 2,0 mmol) y CDI (0,36 g, 2,2 mmol) en DMF (20 ml) se agitó en atmósfera de nitrógeno a 40°C durante 2 h. Después, se añadió hidrocloreto de 5-aminometil-2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-isoindol-1,3-diona (0,67 g, 2,0 mmol), y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 2 h adicionales. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 x 100 ml). La fase orgánica se evaporó. El residuo se cromatografió en gel de sílice usando cloruro de metileno como fase móvil. Se obtuvo un sólido rojo pálido; este material se trituró en 10 ml de acetonitrilo durante 16 h. El sólido se filtró y se lavó con 7 ml adicionales de acetonitrilo. El producto se secó a vacío, proporcionando 0,55 g (57% de rendimiento) en forma de un sólido blanco; p.f. 260-262°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 45/55, 3,61 (96,62%); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,88 (s, 3H), 2,00-2,08 (m, 1H), 2,49- 2,62 (m, 2H), 2,65-2,73 (m, 1H), 4,62 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 7,76-7,82 (m, 3H), 7,97 (dd, J = 8,4 Hz, J = 0,6 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 8,4 Hz, J = 2,3 Hz, 1H), 8,81 (dd, J = 2,3 Hz, J = 0,6 Hz, 1H), 9,63 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 11,00 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 21,0, 28,5, 29,1, 42,4, 58,7, 121,8, 123,1, 123,5, 123,9, 129,6, 131,3, 133,6, 140,5, 147,1, 148,5, 149,3, 163,5, 167,7, 167,8, 172,0, 172,1; Anal. calculado para C₂₁H₁₇BrN₄O₅: C, 51,97; H, 3,53; N, 11,55. Encontrado: C, 52,05; H, 3,44; N, 11,39.

5.45 N-[[2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1,3-dioxoisoindolin-5-il]metil]-4-(metilsulfonil)-benzamida



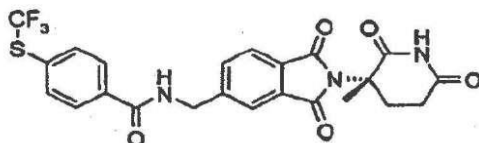
Una mezcla de ácido 4-(metilsulfonil)benzoico (0,40 g, 2,0 mmol) y CDI (0,36 g, 2,2 mmol) en DMF (20 ml) se agitó en atmósfera de nitrógeno a 40°C durante 2 h. Después, se añadió hidrocloreto de 5-aminometil-2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-isoindol-1,3-diona (0,67 g, 2,0 mmol), y se continuó agitando a esta temperatura durante 2 h adicionales. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml). La fase orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 x 100 ml) y se evaporó. El residuo se cromatografió en gel de sílice usando cloruro de metileno-metanol 99:1 como fase móvil, proporcionando 0,30 g, con 32% de rendimiento. El producto se obtuvo en forma de un sólido blanco; p.f. 165,5-167,5°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 30/70, 4,08 (96,23%); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,09 (s, 3H), 2,22-2,28 (m, 1H), 2,73-2,95 (m, 3H), 3,47 (s, 3H), 4,86 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 7,98-8,04 (m, 3H), 8,25 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,32 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 9,58 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 11,21 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 23,0, 30,6, 31,1, 44,8, 45,6, 60,8, 123,7, 125,2, 129,2, 130,3, 131,7, 133,4, 135,5, 140,4, 145,2, 149,0, 167,2, 169,7, 169,9, 174,1, 174,2; Anal. calculado para C₂₃H₂₁N₃O₇S + 0,3H₂O: C, 56,50; H, 4,45; N, 8,59. Encontrado: C, 56,61; H, 4,42; N, 8,30.

5.46 4-Etil-N-[[2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1,3-dioxoisindolin-5-il]metil]benzamida



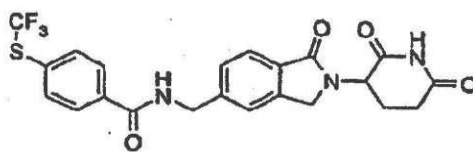
Se añadió TEA (0,44 g, 4,4 mmol) a una mezcla de cloruro de 4-etilbenzoilo (0,34 g, 2,0 mmol) e hidrocloreto de 5-aminometil-2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-isoindol-1,3-diona (0,67 g, 2,0 mmol) en acetonitrilo (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y se evaporó a vacío. El residuo se repartió entre agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml), y la fase orgánica se evaporó. El residuo se cromatografió en gel de sílice usando acetato de etilo como fase móvil, proporcionando 0,65 g, con 76% de rendimiento. El producto se obtuvo en forma de un sólido blanco; p.f. 160-162°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 45/55, 4,20 (97,47%); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,19 (1, J = 7,7 Hz, 3H), 1,89 (s, 3H), 2,02-2,08 (m, 1H), 2,54-2,62 (m, 2H), 2,65-2,78 (m, 3H), 4,61 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,76-7,84 (m, 5H), 9,14 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,01 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 15,4, 21,1, 28,1, 28,6, 29,2, 42,6, 58,8, 121,6, 123,2, 127,4, 127,8, 129,6, 131,4, 131,5, 133,4, 147,6, 147,7, 166,4, 167,8, 167,9, 172,2, 172,3; Anal. calculado para C₂₄H₂₃N₃O₅: C, 66,50; H, 5,35; N, 9,69. Encontrado: C, 66,30; H, 5,26; N, 9,56.

5.47 N-[[2-[(3S)-3-Metil-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1,3-dioxoisindolin-5-il]metil]-4-(trifluorometiltio)benzamida



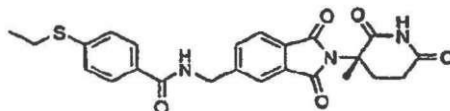
Se añadió TEA (0,44 g, 4,4 mmol) a una mezcla de cloruro de 4-(trifluorometiltio)benzoilo (0,48 g, 2,0 mmol) e hidrocloreto de 5-aminometil-2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-isoindol-1,3-diona (0,67 g, 2,0 mmol) en acetonitrilo (15 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y se evaporó a vacío. El residuo se repartió entre agua (75 ml) y acetato de etilo (75 ml), y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 75 ml) y se evaporó. El residuo se cromatografió en gel de sílice usando acetato de etilo como fase móvil, proporcionando 0,62 g del producto, con 62% de rendimiento. El producto se obtuvo en forma de un sólido blanco; p.f. 138-140°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 50/50, 4,77 (96,89%); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,89 (s, 3H), 2,02-2,08 (m, 1H), 2,54-2,60 (m, 2H), 2,63-2,75 (m, 1H), 4,64 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,78-7,86 (m, 5H), 7,99-8,03 (m, 2H), 9,40 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 11,01 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 21,0, 28,5, 29,0, 42,7, 58,8, 121,7, 123,2, 126,5, 128,7, 129,5 (q, J = 306), 129,7, 131,4, 133,4, 135,9, 136,5, 147,0, 165,4, 167,7, 167,8, 172,1, 172,2; Anal. calculado para C₂₃H₁₈F₃N₃O₅S: C, 54,65; H, 3,59; N, 8,31. Encontrado: C, 54,56; H, 3,36; N, 8,24.

5.48 N-[[2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il]metil]-4-(trifluorometiltio)benzamida



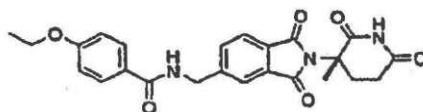
Se añadió TEA (0,65 g, 6,4 mmol) a una mezcla de cloruro de 4-(trifluorometiltio)benzoilo (0,77 g, 3,2 mmol) e hidrócloruro de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (1,0 g, 3,2 mmol) en DMF (25 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y después se diluyó con agua (40 ml) y se agitó durante 15 min. El sólido precipitado se filtró y se lavó con agua adicional (40 ml). Este material se agitó en HCl acuoso al 4% (15 ml) y se filtró, y el sólido se lavó con HCl acuoso al 4% (15 ml) adicional y agua (15 ml). El sólido se secó a vacío, proporcionando 0,90 g del producto en forma de un sólido de color crema, con 59% de rendimiento; p.f. 203-205°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 50/50, 2,91 (96,41%); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,96-2,03 (m, 1H), 2,31-2,45 (m, 1H), 2,54-2,63 (m, 1H), 2,85-2,98 (m, 1H), 4,31 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 5,11 (dd, J = 13,2 Hz, J = 5,1 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 9,35 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 10,98 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 22,5, 31,2, 42,8, 47,1, 51,6, 122,1, 122,9, 126,3, 127,1, 128,7, 129,5 (q, J = 306), 130,4, 135,9, 136,8, 142,4, 143,6, 165,3, 167,9, 171,0, 172,8; Anal. calculado para C₂₂H₁₈F₃N₃O₄S + 0,4H₂O: C, 54,52; H, 3,91; N, 8,65. Encontrado: C, 54,51; H, 3,61; N, 8,64.

5.49 4-Etilsulfanil-N-[[2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida



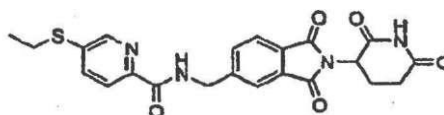
Una mezcla de ácido 4-(etiltio)benzoico (0,36 g, 2,0 mmol) y CDI (0,34 g, 2,1 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a 40°C en atmósfera de N₂ durante 2 h. Después, se añadió hidrócloruro de 5-aminometil-2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-isoindol-1,3-diona (0,67 g, 2,0 mmol) y se continuó agitando a 40°C en atmósfera de N₂ durante 3 h adicionales. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (75 ml) y disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml); la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (75 ml). Las fases orgánicas combinadas después se lavaron con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (3 x 100 ml), se secaron (MgSO₄), y se evaporaron. El residuo se cromatografió (gel de sílice) usando un gradiente de acetato de etilo/hexanos, proporcionando 0,92 g del producto con 61% de rendimiento, en forma de un sólido blanco; p.f. 135-137°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 50/50, 4,03 (99,73%); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,27 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,99 (s, 3H), 2,00-2,02 (m, 1H), 2,49-2,65 (m, 3H), 3,06 (q, 2H, J = 7,25 Hz), 4,61 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 7,38 (dd, 2H, J = 6,0 Hz, J = 3,0 Hz), 7,76-7,85 (m, 5H), 9,17 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 11,01 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 13,9, 21,0, 25,2, 28,5, 29,1, 42,6, 58,7, 121,6, 123,2, 126,3, 127,8, 129,6, 130,4, 131,4, 133,4, 141,2, 147,5, 165,9, 167,7, 167,9, 172,1, 172,2. Anal. calculado para C₂₄H₂₃N₃O₅S · 0,3H₂O: C, 61,21; H, 5,05; N, 8,92. Encontrado: C, 61,27; H, 5,13; N, 8,80.

5.50 4-Etoxi-N-[[2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-benzamida



Una mezcla de ácido 4-(etoxi)benzoico (0,33 g, 2,0 mmol) y CDI (0,34 g, 2,1 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a 40°C en atmósfera de N₂ durante 2 h. Después, se añadió hidrócloruro de 5-aminometil-2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-isoindol-1,3-diona (0,67 g, 2,0 mmol) y se continuó agitando a 40°C durante 2 h adicionales. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (75 ml) y disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (75 ml). Las fases orgánicas combinadas después se lavaron con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (3 x 100 ml), se secaron (MgSO₄), y se evaporaron. El residuo se cromatografió (gel de sílice) usando un gradiente de acetato de etilo/hexanos, proporcionando 0,27 g del producto con 31% de rendimiento, en forma de un sólido blanco; p.f. 163-165°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 40/60, 5,73 (97,04%); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,34 (t, 3H, J = 6,0 Hz), 2,01 (s, 3H), 2,03-2,06 (m, 1H), 2,49-2,71 (m, 3H), 4,09 (q, 2H, J = 7,0 Hz), 4,60 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 7,00 (d, 2H, J = 9,0), 7,75-7,87 (m, 5H), 9,06 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 11,01 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 14,5, 21,0, 28,5, 29,1, 42,5, 58,7, 63,3, 114,0, 121,5, 123,1, 125,9, 129,1, 129,5, 131,4, 133,3, 147,7, 161,0, 165,9, 167,7, 167,9, 172,1, 172,2; Anal. calculado para C₂₄H₂₃N₃O₆ · 0,75 H₂O: C, 62,26; H, 5,33; N, 9,08. Encontrado: C, 62,25; H, 5,13; N, 9,17.

5.51 N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)metil)-5-(etiltio)picolinamida



Etapa 1: Una mezcla de 2-cloro-5-nitropiridina (25,0 g, 158 mmol) y malonato de dimetilo (21,9 g, 166 mmol) en DMF (150 ml) se enfrió a 0°C, y se añadió hidruro sódico (6,50 g de una dispersión al 60% en aceite mineral, 162 mmol) en pequeñas porciones. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h después de completarse la adición. Después, se añadió otro equivalente de hidruro sódico (6,5 g de una dispersión al 60% en aceite mineral, 162 mmol) en pequeñas porciones. La reacción se inactivó por la adición de ácido acético (10 ml), y la mezcla se evaporó hasta sequedad. El residuo se trituró con éter dietílico (150 ml) durante la noche y se filtró, proporcionando 2-(5-nitropiridin-2-il)malonato de dimetilo bruto en forma de un sólido naranja.

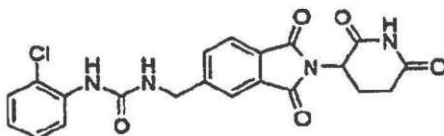
Etapa 2: El producto bruto de la etapa 1 se suspendió en 250 ml de agua en un baño de hielo, y se añadió NaOH 10 N (15 ml). Se añadió una disolución caliente de KMnO₄ (33,3 g, 210 mmol) en agua (140 ml) y NaOH 10 N (8 ml) mediante embudo de adición. Se añadió en porciones KMnO₄ sólido adicional (110 g, 690 mmol) junto con NaOH 10 N. Después de completarse la adición, la mezcla se calentó a 95°C durante 90 min. Se añadió Celite a la mezcla, la cual se filtró mientras estaba todavía caliente, a través de una almohadilla de Celite. El filtro se lavó con NaOH 2 N (200 ml) caliente. El filtrado se enfrió y se secó a pH 3-4 con HCl concentrado. El sólido precipitado se filtró y se secó, proporcionando 9,4 g de ácido 5-nitropicolínico en forma de un sólido de color crema, con 35% de rendimiento a lo largo de 2 etapas; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,26 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 0,6 Hz), 8,74 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz), 9,44 (dd, 1H, J = 2,7 Hz, J = 0,6 Hz), 13,92 (ancho, 1H).

Etapa 3: Una suspensión de ácido 5-nitropicolínico (6,0 g, 36 mmol) en HCl metanólico (1,25 M) se calentó a reflujo y se agitó durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. El producto se filtró y lavó con metanol adicional (20 ml) y se secó a vacío, proporcionando 6,1 g de 5-nitropicolinato de metilo, con 94% de rendimiento; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 3,95 (s, 3H), 8,29 (dd, 1H, J = 8,4 Hz, J = 0,6 Hz), 8,75 (dd, 1H, J = 8,4 Hz, J = 2,7 Hz), 9,46 (dd, 1H, J = 2,7 Hz, J = 0,6 Hz).

Etapa 4: Se añadió etanotiolato sódico (1,6 g, 17,2 mmol) a una disolución de 5-nitropicolinato de metilo (2,8 g, 16 mmol) en DMF (30 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 h, se añadió ácido acético (1 ml), y la mezcla se evaporó hasta sequedad. El residuo se suspendió en metanol (50 ml) y se trató con NaOH 3 N. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y después se evaporó. El residuo se disolvió en agua (100 ml), se lavó con acetato de etilo (2 x 100 ml), y se acidificó a pH 3-4 (HCl conc.), dando como resultado el precipitado del producto. El precipitado se filtró, se lavó con agua (100 ml) y se secó a vacío, proporcionando 2,3 g de ácido 5-(etiltilio)picolínico, con 79% de rendimiento; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,23 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 3,14 (q, 2H, J = 7,3 Hz), 7,86 (dd, 1H, J = 8,4 Hz, J = 2,4 Hz), 7,95 (dd, 1H, J = 8,4 Hz, J = 0,9 Hz), 8,57 (dd, 1H, J = 2,4 Hz, J = 0,9 Hz), 13,09 (ancho, 1H).

Etapa 5: Se añadió CDI (0,44 g, 2,7 mmol) a una mezcla de ácido 5-(etiltilio)picolínico (0,48 g, 2,6 mmol) en DMF (20 ml), y la mezcla resultante se agitó a 40°C durante 2 h. Después, se añadió metanosulfonato de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (1,00 g, 2,6 mmol), y se continuó agitando a 40°C en atmósfera de N₂ durante 3 h adicionales. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (75 ml) y disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml); la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (75 ml). Las fases orgánicas combinadas después se lavaron con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (3 x 100 ml), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron. El residuo se cromatografió (gel de sílice) usando un gradiente de acetato de etilo/hexanos, proporcionando 0,65 g del producto con 60% de rendimiento, en forma de un sólido blanco; p.f. 198-200°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 40/60, 7,53 (97,70 %); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,28 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 2,02-2,08 (m, 1H), 2,45-2,62 (m, 2H), 2,83-2,95 (m, 1H), 3,13 (q, 2H, J = 7,3 Hz), 4,65 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 5,14 (dd, 1H, J = 12,9 Hz, J = 5,4 Hz), 7,83-7,95 (m, 5H), 8,54 (dd, 1H, J = 2,3 Hz, J = 0,8 Hz), 9,53 (t, 1H, J = 6,3 Hz), 11,12 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 13,8, 22,0, 25,2, 30,9, 42,3, 49,0, 122,1, 122,2, 123,5, 129,8, 131,5, 133,5, 135,4, 138,0, 146,3, 146,4, 147,5, 164,1, 167,0, 167,1, 169,8, 172,7; Anal. calculado para C₂₂H₂₀N₄O₅S: C, 58,40; H, 4,46; N, 12,38. Encontrado: C, 58,27; H, 4,35; N, 12,30.

5.52 1-(2-Cloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea



Etapa 1: Una mezcla de anhídrido 4-bromoftálico (10,0 g, 44,1 mmol), hidrocloreto de rac-α-aminoglutarimida (12,5 g, 44,0 mmol) y acetato sódico (3,61 g, 44,0 mmol) en ácido acético (150 ml) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se agitó en agua (170 ml) durante 3 h, y el sólido resultante se filtró, se lavó con agua adicional (80 ml), y se secó a vacío, para dar 13,8 g de 5-bromo-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona, con 93% de rendimiento; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ

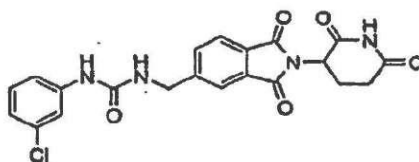
2,03-2,10 (m, 1H), 2,43-2,63 (m, 2H), 2,82-2,97 (m, 1H), 5,17 (dd, J = 12,8 Hz, J = 5,3 Hz, 1H), 7,85-7,88 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 7,9 Hz, J = 1,7 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 11,15 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 21,9, 30,9, 49,2, 125,3, 126,4, 128,5, 130,1, 133,2, 137,6, 165,9, 166,4, 169,7, 172,7; Anal. calculado para C₁₃H₉N₂O₄Br: C, 46,32; H, 2,69; N, 8,31. Encontrado: C, 46,23; H, 2,47; N, 8,41.

- 5 Etapa 2: Se desgasificó DMF (300 ml) mediante burbujeo con nitrógeno durante 1 h y se añadieron 5-bromo- 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (13,7 g, 40,6 mmol), cianuro de cinc (2,86 g, 24,4 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0,74 g, 0,80 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,90 g, 1,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 3 h, se enfrió a 60°C, y se filtró a través de Celite. El filtro se lavó con DMF adicional (160 ml), y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se agitó en agua (300 ml) durante 2 días y se
10 filtró, se lavó con agua adicional, y se secó a vacío. El sólido resultante se trituró con acetona (300 ml) durante 1 h y se filtró, y el sólido se lavó con acetona adicional (300 ml) y se secó a vacío. El sólido resultante se calentó a reflujo en metanol durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, se lavó con metanol adicional, y se secó para dar 11,1 g de 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carbonitrilo, con 96% de rendimiento; p.f. > 260°C; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,03-2,12 (m, 1H), 2,43-2,64 (m, 2H), 2,83-2,97 (m, 1H), 5,22 (dd, J = 12,8 Hz, J = 5,2 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,38 (dd, J = 7,8 Hz, J = 1,4 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 11,17 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 21,8, 30,9, 49,3, 117,0, 117,4, 124,2, 127,3, 131,8, 134,5, 139,1, 165,6, 165,9, 169,5, 172,7; Anal. calculado para C₁₄H₉N₃O₄ + 0,3H₂O: C, 58,26; H, 3,35; N, 14,56. Encontrado: C, 58,01; H, 3,01; N, 14,37.

- 20 Etapa 3: Una mezcla de 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carbonitrilo (1,00 g, 3,53 mmol), HCl 4 N (4,5 ml), Pd-C al 10% (0,1 g) y carbón decolorante (0,06 g) en DMF (30 ml) se hidrogenó a 3,5 kg/cm² (50 psi) durante la noche. Se añadió agua (5 ml) y la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtro se lavó con metanol (10 ml). El filtrado se concentró, y el residuo se coevaporó con etanol (4x5 ml). El sólido resultante se trituró con etanol (5 ml) durante 1 h, se filtró, se lavó con etanol adicional (10 ml), y se secó para dar 0,97 g de hidrocloreto de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona en forma de un sólido blanco, con 85% de rendimiento; p.f. > 260°C; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,05-2,12 (m, 1H), 2,45-2,63 (m, 2H), 2,83-2,98 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 5,18 (dd, J = 12,6 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 7,96-8,03 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 8,73 (ancho, 3H), 11,15 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 22,0, 30,9, 41,7, 49,1, 123,6, 123,9, 131,0, 131,5, 135,4, 141,5, 166,8, 166,9, 169,8, 172,7; Anal. calculado para C₁₄H₁₄N₃O₄Cl + 0,15H₂O: C, 51,51; H, 4,42; N, 12,87. Encontrado: C, 51,16; H, 4,40; N, 12,59.

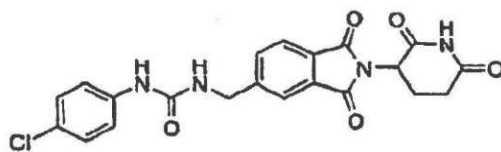
- 30 Etapa 4: Una mezcla de hidrocloreto de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,0 mmol), isocianato de 2-clorofenilo (0,36 ml, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,05 ml, 6,00 mmol) en THF (20 ml) se agitó a 40°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el disolvente se separó a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con HCl acuoso diluido (2 x 150 ml) y agua (2 x 150 ml). Durante este lavado precipitó un sólido. Se filtró y se lavó con agua adicional. La fase orgánica del filtrado se secó (MgSO₄), y el disolvente se separó a vacío. Los sólidos combinados se agitaron en éter dietílico durante 3 h y se filtraron, para dar 1,2 g del producto, con 92% de rendimiento; p.f. 238-240°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 μm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 40/60, 4,34 (98,10%); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,99-2,08 (m, 1H), 2,50-2,63 (m, 2H), 2,82-2,95 (m, 1H), 4,51 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 12,6 Hz, J = 5,3 Hz, 1H), 6,94-7,43 (m, 3H), 7,65 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,79-8,14 (m, 4H), 8,24 (s, 1H), 11,13 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 22,0, 30,9, 42,6, 49,0, 121,1, 121,6, 121,7, 122,8, 123,6, 127,5, 129,1, 129,8, 131,7, 133,3, 136,5, 148,2, 154,9, 167,0, 167,2, 169,8, 172,7; Anal. calculado para C₂₁H₁₇N₄O₅Cl + 0,1H₂O: C, 56,98; H, 3,92; N, 12,66. Encontrado: C, 56,71; H, 4,05; N, 12,33.

5.53 1-(3-Cloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea



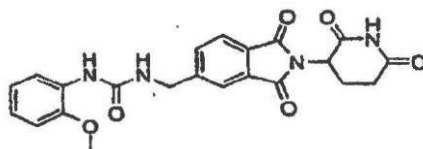
- 45 Una mezcla de hidrocloreto de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,0 mmol), isocianato de 3-clorofenilo (0,37 ml, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,05 ml, 6,00 mmol) en THF (20 ml) se agitó a 40°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el disolvente se separó a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (150 ml), se lavó con HCl acuoso diluido (2 x 150 ml) y agua (2 x 150 ml), se secó (MgSO₄), y se evaporó. El sólido resultante se agitó en éter dietílico durante 3 h y se filtró, para dar 1,2 g del producto, con 92% de rendimiento; p.f. 214-216°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 μm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 40/60, 4,58 (98,39%); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,99-2,07 (m, 1H), 2,50-2,62 (m, 2H), 2,82-2,95 (m, 1H), 4,47 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 5,14 (dd, J = 12,5 Hz, J = 5,1 Hz, 1H), 6,93-6,98 (m, 2H), 7,22-7,28 (m, 2H), 7,66-7,91 (m, 4H), 8,96 (s, 1H), 11,12 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 22,0, 30,9, 42,7, 49,0, 116,2, 117,2, 120,8, 121,7, 123,5, 129,7, 130,2, 131,6, 133,1, 133,2, 141,9, 148,5, 155,1, 167,0, 167,2, 169,8, 172,7; Anal. calculado para C₂₁H₁₇N₄O₅Cl + 0,1H₂O: C, 56,98; H, 3,92; N, 12,66. Encontrado: C, 56,96; H, 3,70; N, 12,29.

- 55 5.54 1-(4-Cloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea



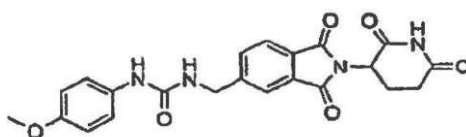
Una mezcla de hidrocloreto de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,0 mmol), isocianato de 4-clorofenilo (0,38 ml, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,05 ml, 6,00 mmol) en THF (20 ml) se agitó a 40°C durante 2 días. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El sólido se filtró, se lavó con agua (20 ml), se lavó con acetato de etilo (20 ml), y se secó, para dar 0,64 g del producto, con 48% de rendimiento; p.f. 278-280°C; HPLC, Waters Symmetry C18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 40/60, 4,18 (98,85%); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,03-2,07 (m, 1H), 2,46-2,62 (m, 2H), 2,82-2,96 (m, 1H), 4,47 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 5,14 (dd, J = 12,5 Hz, J = 5,2 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,77-7,91 (m, 3H), 8,89 (s, 1H), 11,13 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 22,0, 30,9, 42,7, 49,0, 119,3, 121,7, 123,5, 124,7, 128,5, 129,7, 131,6, 133,2, 139,3, 148,6, 155,1, 167,0, 167,2, 169,8, 172,7; Anal. calculado para C₂₁H₁₂N₄O₅Cl + 0,3H₂O: C, 56,52; H, 3,98; N, 12,55. Encontrado: C, 56,19; H, 3,78; N, 12,28.

5.55 1-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoinidol-5-ilmetil]-3-(2-metoxi-fenil)-urea



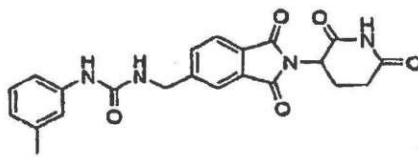
Una mezcla de hidrocloreto de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,0 mmol), isocianato de 2-metoxifenilo (0,40 ml, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,05 ml, 6,00 mmol) en THF (20 ml) se agitó a 40°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el disolvente se separó a vacío. El residuo se suspendió en una mezcla bifásica de acetato de etilo (150 ml) y HCl acuoso diluido (150 ml). El sólido se filtró y se lavó con agua (50 ml). El sólido resultante se cromatografió usando un gradiente de metanol-CH₂Cl₂, eluyendo el producto con metanol-CH₂Cl₂ 5:95 para dar el producto (0,090 g, 7% de rendimiento); p.f. 276-278°C; HPLC, Waters Symmetry C18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 30/70, 8,93 (98,32%); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,02-2,09 (m, 1H), 2,46-2,62 (m, 2H), 2,83-2,95 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 4,48 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 12,8 Hz, J = 5,3 Hz, 1H), 6,83-6,99 (m, 3H), 7,51 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,78-8,11 (m, 5H), 11,13 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 22,0, 30,9, 42,5, 49,0, 55,6, 110,59, 118,11, 120,4, 121,3, 121,6, 123,5, 129,1, 129,7, 131,6, 133,2, 147,4, 148,6, 155,2, 167,0, 167,2, 169,8, 172,7; Anal. calculado para C₂₂H₂₀N₄O₆ + 1,2H₂O: C, 57,69; H, 4,93; N, 12,23. Encontrado: C, 57,63; H, 4,19; N, 11,84.

5.56 1-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoinidol-5-ilmetil]-3-(4-metoxi-fenil)-urea



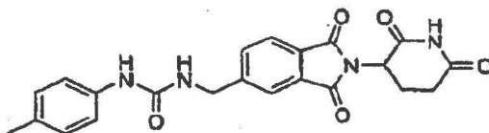
Una mezcla de hidrocloreto de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,0 mmol), isocianato de 4-metoxifenilo (0,39 ml, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,05 ml, 6,00 mmol) en THF (20 ml) se agitó a 40°C durante 2 días. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el disolvente se separó a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (150 ml) y se lavó con HCl acuoso diluido (2 x 150 ml) y agua (2 x 150 ml). El disolvente se separó a vacío, y el sólido resultante se cromatografió usando un gradiente de metanol-CH₂Cl₂, eluyendo el producto con metanol-CH₂Cl₂ 5:95, para dar 0,57 g del producto, con 44% de rendimiento; p.f. 241-243°C; HPLC, Waters Symmetry C18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 30/70, 5,69 (98,79%); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,04-2,08 (m, 1H), 2,49-2,63 (m, 2H), 2,85-2,90 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 4,45 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 12,6 Hz, J = 5,1 Hz, 1H), 6,75 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 6,80-6,84 (m, 2H), 7,29-7,32 (m, 2H), 7,77-7,91 (m, 3H), 8,51 (s, 1H), 11,13 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 22,0, 30,9, 42,6, 49,0, 55,1, 113,8, 119,6, 121,7, 123,5, 129,6, 131,6, 133,2, 133,3, 148,9, 154,1, 155,5, 167,0, 167,2, 169,8, 172,7; Anal. calculado para C₂₂H₂₀N₄O₆: C, 60,55; H, 4,62; N, 12,84. Encontrado: C, 60,22; H, 4,35; N, 12,62.

5.57 1-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoinidol-5-ilmetil]-3-m-tolil-urea



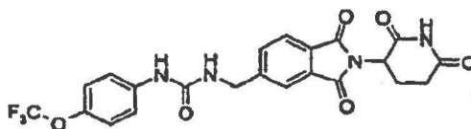
Una mezcla de hidrocloreto de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,0 mmol), isocianato de m-tolilo (0,38 ml, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,05 ml, 6,00 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido se filtró, se lavó con acetonitrilo adicional (20 ml), y se secó a vacío, proporcionando 0,72 g del producto, con 57% de rendimiento; p.f. 220-222°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 40/60, 5,21 (95,95%); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,02-2,10 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,48-2,63 (m, 2H), 2,83-2,95 (m, 1H), 4,47 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 12,6 Hz, J = 5,1 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,83 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,07-7,25 (m, 3H), 7,78-7,82 (m, 2H), 7,90 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 11,12 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 21,2, 22,0, 30,9, 42,6, 49,0, 115,0, 118,4, 121,7, 122,0, 123,5, 128,5, 129,6, 131,6, 133,2, 137,7, 140,2, 148,8, 155,3, 167,0, 167,2, 169,8, 172,7; Anal. calculado para C₂₂H₂₀N₄O₅: C, 62,85; H, 4,79; N, 13,33. Encontrado: C, 62,54; H, 4,60; N, 13,38.

5.58 1-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-p-tolil-urea



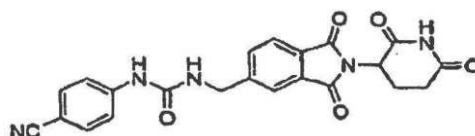
Una mezcla de hidrocloreto de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,0 mmol), isocianato de p-tolilo (0,38 ml, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,05 ml, 6,00 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El sólido se filtró y se lavó con CH₂Cl₂ adicional (20 ml). El sólido se agitó en metanol durante la noche, se calentó a reflujo durante 3 h y se filtró. El filtrado se concentró, y el residuo se agitó en acetato de etilo y se filtró. Los sólidos se combinaron para dar 0,70 g del producto, con 56% de rendimiento; p.f. 238-240°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 40/60, 4,66 (98,56%); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,99-2,10 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,47-2,63 (m, 2H), 2,83-2,95 (m, 1H), 4,46 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 12,6 Hz, J = 5,1 Hz, 1H), 6,79 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,78-7,91 (m, 3H), 8,59 (s, 1H), 11,12 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 20,3, 22,0, 30,9, 42,6, 49,0, 117,94, 121,7, 123,5, 129,0, 129,6, 130,0, 131,6, 133,2, 137,7, 148,9, 155,3, 167,0, 167,2, 169,8, 172,7; Anal. calculado para C₂₂H₂₀N₄O₅ + 0,1H₂O: C, 62,58; H, 4,82; N, 13,27. Encontrado: C, 62,37; H, 4,55; N, 12,92.

5.59 1-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea



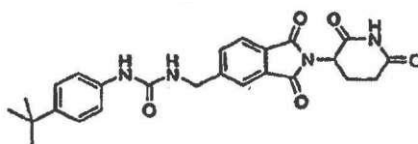
Una mezcla de hidrocloreto de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,0 mmol), isocianato de 4-(trifluorometoxi)-fenilo (0,45 ml, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,05 ml, 6,00 mmol) en THF (20 ml) se agitó a 40°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el disolvente se separó a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (150 ml) y se lavó con HCl acuoso diluido (2 x 150 ml) y agua (2 x 150 ml). El disolvente se separó a vacío, y el residuo se agitó en éter dietílico (20 ml) durante la noche. El sólido resultante se filtró para dar el producto (1,3 g, 89% de rendimiento); p.f. 226-228°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 40/60, 9,50 (98,37%); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,02-2,09 (m, 1H), 2,47-2,63 (m, 2H), 2,83-2,95 (m, 1H), 4,48 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 12,6 Hz, J = 5,1 Hz, 1H), 6,93 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,49-7,54 (m, 2H), 7,79-7,91 (m, 3H), 8,96 (s, 1H), 11,13 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 22,0, 30,9, 42,6, 49,0, 118,9, 120,16 (q, J = 254 Hz), 121,6, 121,7, 123,5, 129,7, 131,6, 133,2, 139,59, 142,1, 148,6, 155,2, 167,0, 167,2, 169,8, 172,7; Anal. calculado para C₂₂H₁₇N₄O₆F₃: C, 53,88; H, 3,49; N, 11,42. Encontrado: C, 53,80; H, 3,15; N, 11,25.

5.60 1-(4-Ciano-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea



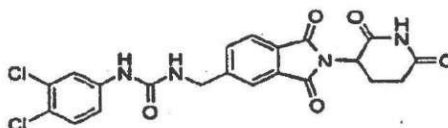
Una mezcla de hidrocloreto de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,0 mmol), isocianato de 4-cianofenilo (0,43 g, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,05 ml, 6,00 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. El sólido se filtró y se lavó con CH₂Cl₂ adicional (20 ml). El sólido se agitó en acetato de etilo durante 3 h y se filtró. El residuo se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente de acetonitrilo-agua, eluyendo el producto con acetonitrilo-agua 35:65, proporcionando 0,56 g del producto, con 43% de rendimiento; p.f. 265-267°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 30/70, 8,97 (97,25%); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,04-2,08 (m, 1H), 2,50-2,63 (m, 2H), 2,83-2,95 (m, 1H), 4,49 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 12,9 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,58-7,69 (m, 4H), 7,79-7,91 (m, 3H), 9,38 (s, 1H), 11,12 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 22,0, 30,9, 42,6, 49,0, 102,6, 117,6, 119,4, 121,7, 123,5, 129,7, 131,6, 133,1, 133,2, 144,8, 148,3, 154,8, 167,0, 167,2, 169,8, 172,7; Anal. calculado para C₂₂H₁₇N₅O₅ + 0,4H₂O: C, 60,25; H, 4,09; N, 15,97. Encontrado: C, 59,87; H, 3,70; N, 15,87.

5.61 1-(4-terc-Butil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea



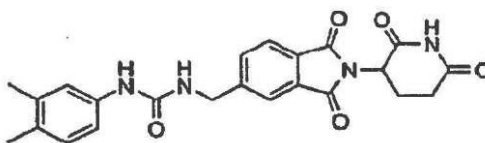
Una mezcla de hidrocloreto de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,0 mmol), isocianato de 4-(terc-butil)-fenilo (0,52 g, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,05 ml, 6,00 mmol) en THF (20 ml) se agitó a 40°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el disolvente se separó a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml), se lavó con HCl acuoso diluido (2 x 150 ml) y agua (2 x 150 ml), se secó (MgSO₄), y se evaporó. El sólido se agitó en éter dietílico durante la noche y se filtró para dar 0,34 g del producto, con 24% de rendimiento; p.f. 207-209°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 50/50, 4,87 (95,56%); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,24 (s, 9H), 2,02-2,09 (m, 1H), 2,49-2,63 (m, 2H), 2,83-2,95 (m, 1H), 4,47 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 12,6 Hz, J = 5,1 Hz, 1H), 6,79 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,22-7,33 (m, 4H), 7,78- 7,91 (m, 3H), 8,96 (s, 1H), 11,12 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 22,0, 30,9, 31,2, 33,8, 42,6, 49,0, 117,7, 121,6, 123,5, 125,2, 129,6, 131,6, 133,2, 137,6, 143,5, 148,9, 155,3, 167,0, 167,2, 169,8, 172,7; Anal. calculado para C₂₅H₂₆N₄O₅ + 0,15H₂O: C, 64,55; H, 5,70; N, 12,04. Encontrado: C, 64,17; H, 5,44; N, 11,90.

5.62 1-(3,4-Dicloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea



Una mezcla de hidrocloreto de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,0 mmol), isocianato de 3,4-diclorofenilo (0,56 g, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,05 ml, 6,00 mmol) en piridina (20 ml) se agitó a 40°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el disolvente se separó a vacío. El residuo se suspendió en una mezcla bifásica de CH₂Cl₂ (150 ml) y agua (150 ml) y se agitó durante 2 h. El sólido se filtró, se lavó con agua adicional (50 ml), y se secó. El sólido resultante se agitó en metanol (200 ml) a temperatura ambiente durante 1 h, se filtró, y se secó. Este material se calentó a reflujo en metanol (2 x 200 ml) durante 3 h, se filtró, y se secó. El sólido resultante se cromatografió usando un gradiente de metanol-CH₂Cl₂ (con 0,1% de trietilamina), eluyendo 0,23 g del producto con metanol-CH₂Cl₂ 7:93 (con 0,1% de trietilamina), con 16% de rendimiento; p.f. 290- 292°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 40/60, 10,50 (97,00%); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,03-2,07 (m, 1H), 2,56-2,62 (m, 2H), 2,82-2,94 (m, 1H), 4,47 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 12,6 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,8 Hz, J = 2,4 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,77-7,91 (m, 4H), 9,11 (s, 1H), 11,13 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 22,0, 30,9, 42,7, 49,0, 117,9, 118,9, 121,7, 122,4, 123,5, 129,7, 130,4, 130,9, 131,6, 133,3, 140,6, 148,4, 155,0, 167,0, 167,2, 169,8, 172,7; Anal. calculado para C₂₁H₁₆N₄O₅Cl₂ + 0,25H₂O: C, 52,57; H, 3,47; N, 11,68. Encontrado: C, 52,22; H, 3,25; N, 11,56.

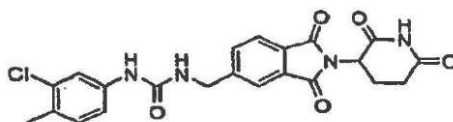
5.63 1-(3,4-Dimetil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea



Una mezcla de hidrocloreto de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,0 mmol),

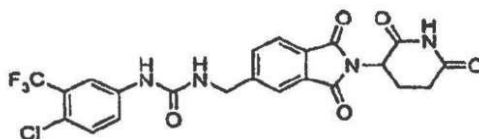
isocianato de 3,4-dimetilfenilo (0,42 ml, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,05 ml, 6,00 mmol) en THF (20 ml) se agitó a 40°C durante 2 días. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El sólido se filtró, se lavó con agua (20 ml), se lavó con acetato de etilo (20 ml), y se secó para dar 1,0 g del producto, con 78% de rendimiento; p.f. 238-240°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 40/60, 5,35 (98,53%); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,03-2,07 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,46-2,62 (m, 2H), 2,82-2,96 (m, 1H), 4,45 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 5,14 (dd, J = 12,6 Hz, J = 5,3 Hz, 1H), 6,77 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,09-7,18 (m, 2H), 7,77-7,91 (m, 3H), 8,52 (s, 1H), 11,12 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 18,6, 19,6, 22,0, 30,9, 42,6, 49,0, 115,5, 119,3, 121,7, 123,5, 128,8, 129,5, 129,6, 131,6, 133,2, 136,1, 137,9, 148,9, 155,3, 167,0, 167,2, 169,8, 172,7; Anal. calculado para C₂₃H₂₂N₄O₃ + 0,4H₂O: C, 62,55; H, 5,20; N, 12,69. Encontrado: C, 62,22; H, 5,12; N, 12,39.

5.64 1-(3-Cloro-4-metil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea



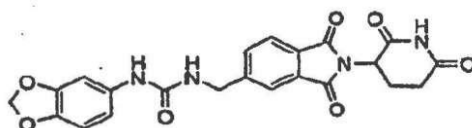
Una mezcla de hidrocloreto de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,0 mmol), isocianato de 3-cloro-4-metilfenilo (0,41 ml, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,05 ml, 6,00 mmol) en THF (20 ml) se agitó a 40°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el disolvente se separó a vacío. El residuo se agitó en una mezcla bifásica de CH₂Cl₂ (150 ml) y agua (150 ml), y el disolvente orgánico se separó a vacío. El sólido resultante se filtró y se agitó en metanol (100 ml) a temperatura ambiente durante la noche, se filtró y se secó para dar el producto en forma de un sólido blanco (1,2 g, 88% de rendimiento); p.f. 243-245°C; HPLC, Waters Symmetry C18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 40/60, 8,42 (98,48%); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,04-2,09 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,47-2,64 (m, 2H), 2,83-2,96 (m, 1H), 4,47 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 5,16 (dd, J = 12,3 Hz, J = 4,9 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,13-7,21 (m, 2H), 7,66-7,92 (m, 4H), 8,86 (s, 1H), 11,14 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 18,7, 22,0, 30,9, 42,7, 49,0, 116,5, 117,8, 121,7, 123,5, 127,5, 129,7, 131,0, 131,6, 133,0, 133,2, 139,5, 148,6, 155,1, 167,0, 167,2, 169,8, 172,7; Anal. calculado para C₂₂H₁₉N₄O₅Cl + 0,4H₂O. C, 57,19; H, 4,32; N, 12,12. Encontrado: C, 56,80; H, 4,12; N, 11,75.

5.65 1-(4-Cloro-3-metil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea



Una mezcla de hidrocloreto de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,0 mmol), isocianato de 4-cloro-3-(trifluorometil)-fenilo (0,66 g, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,05 ml, 6,00 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. El sólido se filtró, se lavó con CH₂Cl₂ adicional (20 ml), y se secó para dar 1,0 g del producto, con 68% de rendimiento; p.f. 285-287°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 50/50, 6,01 (95,01%); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,02-2,09 (m, 1H), 2,46-2,63 (m, 2H), 2,84-2,94 (m, 1H), 4,49 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 12,6 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,54-7,65 (m, 2H), 7,79-7,94 (m, 3H), 8,06 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,29 (s, 1H), 11,13 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 22,0, 30,9, 42,7, 49,0, 116,3 (q, J = 6,0 Hz), 122,8 (q, J = 270 Hz), 121,6, 121,7, 122,5, 123,5, 126,6 (q, J = 30 Hz), 129,7, 131,8, 131,6, 133,2, 139,9, 148,4, 155,0, 167,0, 167,2, 169,8, 172,7; Anal. calculado para C₂₀H₁₆N₄O₅ClF₃ + 0,5H₂O: C, 51,03; H, 3,31; N, 10,82. Encontrado: C, 50,68; H, 2,96; N, 10,55.

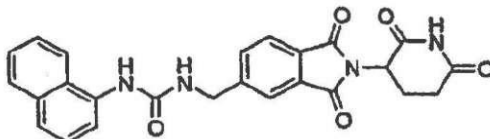
5.66 1-Benzo[1,3]dioxol-5-il-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea



Una mezcla de hidrocloreto de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,0 mmol), isocianato de 3,4-(metilendioxi)-fenilo (0,49 g, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,05 ml, 6,00 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido se filtró, se lavó con cloruro de metileno adicional (20 ml), y se secó a vacío, para proporcionar 0,86 g del producto, con 64% de rendimiento; p.f. 200-202°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 40/60, 3,10 (96,75%); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,02-2,09 (m, 1H), 2,48-2,63 (m, 2H), 2,83-2,94 (m, 1H), 4,45 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 12,6 Hz, J = 5,1 Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 6,70-6,80 (m, 3H), 7,16 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,77-7,91 (m, 3H), 8,62 (s, 1H), 11,13 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 22,0, 30,9, 42,6, 49,0, 110,6, 100,6, 108,0, 110,5, 121,7, 123,5, 129,6, 131,6,

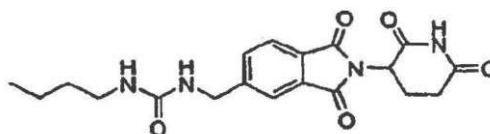
133,2, 134,7, 141,6, 147,1, 148,8, 155,4, 167,0, 167,2, 169,8, 172,7; Anal. calculado para $C_{22}H_{18}N_4O_7 + 0,1H_2O$: C, 58,43; H, 4,06; N, 12,39. Encontrado: C, 58,20; H, 3,78; N, 12,21.

5.67 1-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-naftalen-1-il-urea



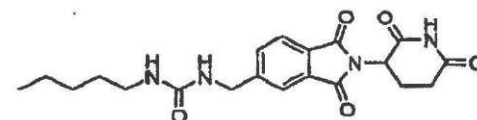
- 5 Una mezcla de hidrocloreto de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (1,0 g, 3,1 mmol), isocianato de 1-naftilo (0,52 g, 3,1 mmol), y trietilamina (0,63 g, 6,2 mmol) en THF (35 ml) se calentó a 40°C en atmósfera de nitrógeno con agitación, durante 21 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y HCl acuoso diluido (100 ml), y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 100 ml), se secó (MgSO₄), y se evaporó. El residuo se cromatografió usando un gradiente de cloruro de metileno-metanol, eluyendo el producto con cloruro de metileno-metanol 19:1. Este material se purificó más por HPLC preparativa, usando acetonitrilo-agua 40-60 isocrático, y proporcionando 0,3 g en forma de un sólido blanco (21%); p.f. 229-231°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 40/60, 4,76 (96,81%); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,96-2,03 (m, 1H), 2,40-2,56 (m, 2H), 2,76-2,89 (m, 1H), 4,48 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,09 (dd, J = 12,6 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,44-7,54 (m, 3H), 7,76-7,89 (m, 5H), 8,04 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 11,06 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 22,0, 30,9, 42,7, 49,0, 117,2, 121,5, 121,7, 122,5, 123,5, 125,5, 125,8, 125,9, 128,3, 129,7, 131,6, 133,2, 133,7, 134,8, 148,7, 155,8, 167,0, 167,2, 169,8, 172,7; Anal. calculado para C₂₅H₂₆N₄O₅ + 0,2H₂O: C, 65,27; H, 4,47; N, 12,18. Encontrado: C, 65,32; H, 4,17; N, 12,14.

5.68 1-Butil-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea



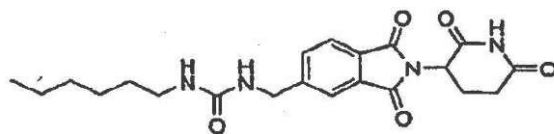
- 20 Una mezcla de hidrocloreto de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,0 mmol), isocianato de butilo (0,33 ml, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,05 ml, 6,00 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml), y se lavó con HCl acuoso diluido (2 x 150 ml) y agua (2 x 150 ml), se secó (MgSO₄), y se evaporó a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa usando acetonitrilo-agua 35:65 isocrático, proporcionando 0,20 g del producto, con 17% de rendimiento; p.f. 171-173°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 35/65, 3,13 (97,37%); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,87 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,21-1,41 (m, 4H), 2,02-2,10 (m, 1H), 2,46-2,63 (m, 2H), 2,83-2,91 (m, 1H), 2,94-3,04 (m, 2H), 4,36 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,14 (dd, J = 12,6 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 6,07 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 6,51 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,71-7,88 (m, 3H), 11,12 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 13,7, 19,5, 22,0, 30,9, 32,1, 39,0, 42,7, 49,0, 121,5, 123,4, 129,5, 131,5, 133,0, 149,5, 158,0, 167,0, 167,2, 169,8, 172,7; Anal. calculado para C₁₉H₂₂N₄O₅: C, 59,06; H, 5,74; N, 14,50. Encontrado: C, 58,84; H, 5,73; N, 14,29.

5.69 1-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-pentil-urea



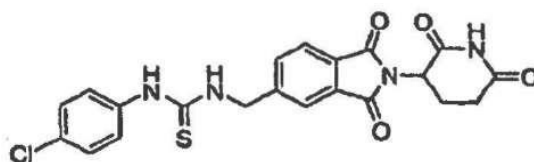
- 35 Una mezcla de hidrocloreto de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,0 mmol), isocianato de pentilo (0,39 ml, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,05 ml, 6,00 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El sólido se filtró, se lavó con CH₂Cl₂ adicional (20 ml) y con metanol (20 ml). Se secó para dar 0,54 g del producto, con 45% de rendimiento; p.f. 176-178°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 40/60, 3,15 (98,59%); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,86 (t, J = 6,6 Hz, 3H), 1,18-1,42 (m, 6H), 2,02-2,10 (m, 1H), 2,46-2,63 (m, 2H), 2,83-3,03 (m, 3H), 4,46 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 12,9 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 6,07 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 6,51 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,71-7,88 (m, 3H), 11,12 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 13,9, 21,9, 22,0, 28,6, 29,6, 30,9, 39,3, 42,7, 48,9, 121,5, 123,4, 129,5, 131,5, 133,1, 149,5, 158,0, 167,0, 167,2, 169,8, 172,7; Anal. calculado para C₂₀H₂₄N₄O₅: C, 59,99; H, 6,04; N, 13,99. Encontrado: C, 59,65; H, 5,89; N, 13,86.

5.70 1-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-hexil-urea



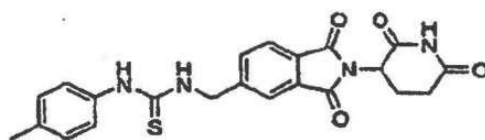
Una mezcla de hidrocloreto de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,0 mmol), isocianato de hexilo (0,43 ml, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,05 ml, 6,00 mmol) en THF (20 ml) se agitó a 40°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el disolvente se separó a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (150 ml), se lavó con HCl acuoso diluido (2 x 150 ml) y agua (2 x 150 ml), se secó (MgSO₄), y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa usando acetonitrilo-agua 55:45 isocrático, proporcionando 0,67 g del producto, con 54% de rendimiento; p.f. 162-164°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 40/60, 3,41 (99,34%); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,85 (t, J = 6,3 Hz, 3H), 1,24-1,36 (m, 8H), 2,03-2,07 (m, 1H), 2,45-2,62 (m, 2H), 2,82-2,91 (m, 1H), 2,96-3,03 (m, 2H), 4,36 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 5,14 (dd, J = 12,5 Hz, J = 5,3 Hz, 1H), 6,07 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 6,52 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,71-7,76 (m, 2H), 7,87 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 11,12 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 13,9, 22,0, 22,1, 26,0, 29,9, 30,9, 31,0, 39,37, 42,8, 49,0, 121,6, 123,4, 129,5, 131,5, 133,1, 149,5, 158,0, 167,1, 167,2, 169,8, 172,7; Anal. calculado para C₂₁H₂₆N₄O₅ + 0,15H₂O: C, 60,46; H, 6,35; N, 13,43. Encontrado: C, 60,17; H, 6,23; N, 13,57.

5.71 1-(4-Cloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-tiourea



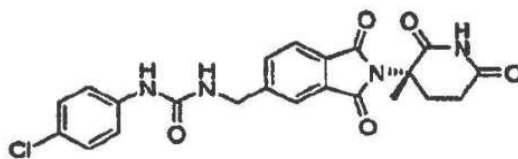
Una mezcla de hidrocloreto de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isondol-1,3-diona (0,97 g, 3,0 mmol), isotiocianato de 4-clorofenilo (0,51 g, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,05 ml, 6,00 mmol) en THF (20 ml) se agitó a 40°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el disolvente se separó a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con HCl acuoso diluido (2 x 150 ml) y agua (2 x 150 ml), se secó (MgSO₄), y se evaporó a vacío. El sólido resultante se agitó en éter dietílico durante la noche y se filtró. El sólido se purificó por HPLC preparativa usando acetonitrilo-agua 40:60 isocrático. El sólido así obtenido se agitó en éter dietílico y se filtró para dar 0,75 g del producto, con 55% de rendimiento; p.f. 239-241°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 40/60, 6,19 (95,49%); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,03-2,10 (m, 1H), 2,46-2,63 (m, 2H), 2,84-2,96 (m, 1H), 4,91 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 12,9 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 7,37-7,40 (m, 2H), 7,45-7,48 (m, 2H), 7,80-7,84 (m, 2H), 7,89-7,91 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 11,13 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 22,0, 30,9, 46,8, 49,0, 121,9, 123,4, 125,1, 128,3, 128,5, 129,7, 131,4, 133,4, 138,0, 147,2, 167,0, 167,2, 169,8, 172,7, 181,2; Anal. calculado para C₂₁H₁₇N₄O₄SCl: C, 55,20; H, 3,75; N, 12,26. Encontrado: C, 54,81; H, 3,51; N, 12,05.

5.72 1-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-p-tolil-tiourea



Una mezcla de hidrocloreto de 5-aminometil-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,0 mmol), isotiocianato de p-tolilo (0,45 g, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,05 ml, 6,00 mmol) en THF (20 ml) se calentó a 40°C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el disolvente se separó a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con HCl acuoso diluido (2 x 150 ml) y agua (2x150 ml). El sólido se filtró. La capa orgánica del filtrado bifásico se evaporó, y el residuo se combinó con el sólido que se había filtrado. Este sólido se agitó en éter dietílico durante la noche y se filtró. El sólido resultante se agitó en DMF (10 ml), se filtró, se lavó con DMF adicional y agua. El sólido se agitó en éter dietílico y se filtró, proporcionando 0,31 g del producto, con 24% de rendimiento; p.f. 246-248°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 40/60, 6,47 (96,05%); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,02-2,10 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,46-2,63 (m, 2H), 2,83-2,96 (m, 1H), 4,89 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 5,15 (dd, J = 12,9 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 7,12-7,26 (m, 4H), 7,79-7,95 (m, 3H), 8,23 (t, 1H), 9,71 (s, 1H), 11,13 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 20,5, 22,0, 30,9, 46,9, 49,0, 121,9, 123,4, 124,1, 129,3, 129,6, 131,4, 133,4, 134,1, 136,0, 147,6, 167,0, 167,2, 169,8, 172,7, 181,1; Anal. calculado para C₂₂H₂₀N₄O₄S + 0,1H₂O: C, 60,29; H, 4,65; N, 12,78. Encontrado: C, 60,10; H, 4,36; N, 12,67.

5.73 1-(4-Cloro-fenil)-3-[2-(3S)-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea



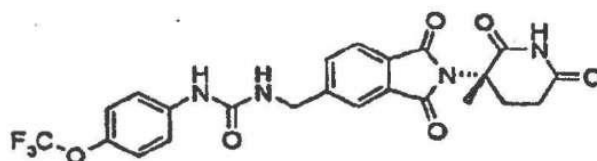
Etapa 1: Una mezcla de anhídrido 4-bromoftálico (7,53 g, 33,2 mmol), hidrobromuro de (3S)-3-amino-3-metil-piperidina-2,6-diona (8,00 g, 44,1 mmol) y acetato sódico (2,72 g, 33,2 mmol) en ácido acético (150 ml) se calentó a reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se agitó en agua (170 ml) durante 3 h, y el sólido resultante se filtró, se lavó con agua adicional (80 ml), y se secó, para dar 6,3 g de 5-bromo-2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-isoindol-1,3-diona, con 54% de rendimiento; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,89 (s, 3H), 2,01-2,09 (m, 1H), 2,53-2,73 (m, 3H), 7,79 (dd, J = 5,7 Hz, J = 2,7 Hz, 1H), 8,06 (m, 2H), 11,04 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 21,0, 28,5, 29,0, 58,9, 124,9, 125,9, 128,3, 130,0, 133,0, 137,4, 166,6, 167,2, 172,0, 172,1.

Etapa 2: Se desgasificó DMF (160 ml) mediante burbujeo con nitrógeno durante 1 h y se añadieron 5-bromo-2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-isoindol-1,3-diona (6,31 g, 18,0 mmol), cianuro de cinc (1,26 g, 10,8 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,33 g, 0,40 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno (0,4 g, 0,7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 3 h, se enfrió a 60°C, y se filtró a través de Celite. El filtro se lavó con DMF adicional (100 ml), y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se agitó en agua (200 ml) durante 2 días y se filtró, se lavó con agua adicional (50 ml), y se secó. El sólido resultante se trituró con acetona (50 ml) y se agitó durante 1 h, y se filtró y se lavó con acetona adicional (40 ml). El secado proporcionó 4,7 g de 2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carbonitrilo, con 88% de rendimiento; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 μm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 30/70, 5,21 (98,40%); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,89 (s, 3H), 2,02-2,10 (m, 1H), 2,51-2,73 (m, 3H), 8,03 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 7,8 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 11,06 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 21,0, 28,5, 28,9, 59,1, 116,7, 117,4, 123,8, 126,9, 131,7, 134,4, 138,8, 166,3, 166,6, 171,8, 172,2.

Etapa 3: Una mezcla de 2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carbonitrilo (4,70 g, 15,8 mmol), HCl 4 N (21 ml), y Pd-C al 10% (1,88 g) en CH₃OH (200 ml) se hidrogenó a 3,5 kg/cm² (50 psi) de H₂ durante 16 h. Se añadió agua (24 ml) y la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtro se lavó con metanol adicional (50 ml). El filtrado se concentró y se secó para dar 3,5 g de hidrocloruro de 5-aminometil-2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-isoindol-1,3-diona, con 66% de rendimiento; HPLC, Waters Symmetry C18, 3,9 x 150 mm, 5 μm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 30/70, 1,00 (97,70%); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,91 (s, 3H), 2,03-2,10 (m, 1H), 2,49-2,61 (m, 2H), 2,66-2,75 (m, 1H), 4,23 (s, 2H), 7,89-8,03 (m, 3H), 8,68 (ancho, 3H), 11,04 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 20,9, 28,6, 29,0, 41,6, 58,9, 123,2, 123,5, 130,8, 131,4, 135,3, 141,2, 167,5, 167,6, 172,1, 172,2.

Etapa 4: Una mezcla de hidrocloruro de 5-aminometil-2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-isoindol-1,3-diona (0,51 g, 1,5 mmol), isocianato de 4-clorofenilo (0,19 ml, 1,5 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,52 ml, 3,0 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml), se lavó con HCl acuoso diluido (2 x 150 ml) y agua (2 x 150 ml), se secó (MgSO₄), y se evaporó a vacío. El residuo se cromatografió usando un gradiente de metanol-CH₂Cl₂, eluyendo el producto con metanol-CH₂Cl₂ 4:96. El sólido resultante se agitó en éter dietílico durante la noche, se filtró y se secó para dar 0,39 g del producto, con 57% de rendimiento; p.f. 245-247°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 μm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 45/55, 4,76 (99,33%); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,89 (s, 3H), 1,99-2,08 (m, 1H), 2,54-2,60 (m, 2H), 2,63-2,72 (m, 1H), 4,45 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,89 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,25-7,29 (m, 2H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,75-7,83 (m, 3H), 8,87 (s, 1H), 11,02 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 21,0, 28,6, 29,1, 42,6, 58,7, 119,3, 121,3, 123,1, 124,7, 128,4, 129,5, 131,3, 133,2, 139,3, 148,4, 155,1, 167,8, 167,9, 172,1, 172,2; Anal. calculado para C₂₂H₁₉N₄O₅Cl: C, 58,09; H, 4,21; N, 12,32. Encontrado: C, 57,70; H, 4,20; N, 11,99.

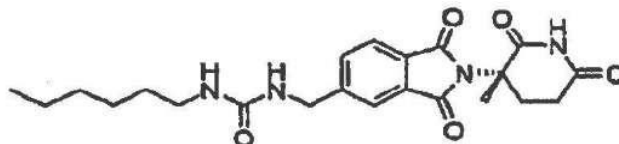
5.74 1-[2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea



Una mezcla de hidrocloruro de 5-aminometil-2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-isoindol-1,3-diona (0,40 g, 1,2 mmol), isocianato de 4-(trifluorometoxi)fenilo (0,18 ml, 1,2 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,41 ml, 2,4 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó con HCl acuoso diluido (2 x 150 ml) y agua (2 x 150 ml), se secó (MgSO₄), y se evaporó a vacío. El sólido resultante se agitó en éter dietílico durante la noche, se filtró y se secó para dar 0,54 g del producto, con 90% de rendimiento; p.f. 168-170°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x

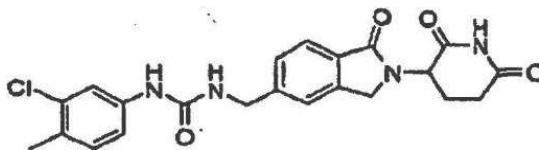
150 mm, 5 μ m, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 50/50, 6,04 (98,93%); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,89 (s, 3H), 2,02-2,08 (m, 1H), 2,52-2,60 (m, 2H), 2,63-2,72 (m, 1H), 4,46 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,91 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,48-7,53 (m, 2H), 7,75-7,83 (m, 3H), 8,95 (s, 1H), 11,02 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 21,0, 28,6, 29,1, 42,6, 58,7, 118,9, 120,2 (q, J = 254 Hz), 121,3, 121,6, 123,1, 129,5, 131,4, 133,2, 139,6, 142,1, 148,4, 155,1, 167,8, 167,9, 172,1, 172,2; Anal. calculado para C₂₃H₁₉N₄O₆F₃: C, 54,77; H, 3,80; N, 11,11. Encontrado: C, 54,57; H, 3,44; N, 10,93.

5.75 1-Hexil-3-[2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea



Una mezcla de hidrocloreto de 5-aminometil-2-[(3S)-3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il]-isoindol-1,3-diona (0,51 g, 1,5 mmol), isocianato de hexilo (0,22 ml, 1,5 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,52 ml, 3,00 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml), se lavó con HCl acuoso diluido (2 x 150 ml) y agua (2 x 150 ml), se secó (MgSO₄), y se evaporó a vacío. El sólido resultante se agitó en éter dietílico durante la noche, se filtró y se secó para dar 0,50 g del producto, con 78% de rendimiento; p.f. 195-197°C; HPLC, Waters Symmetry C18, 3,9 x 150 mm, 5 μ m, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 45/55, 4,25 (98,51%); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,85 (t, J = 6,6 Hz, 3H), 1,24-1,30 (m, 6H), 1,32-1,38 (m, 2H), 1,89 (s, 3H), 2,02-2,08 (m, 1H), 2,53-2,60 (m, 2H), 2,63-2,76 (m, 1H), 2,99 (dd, J = 12,9 Hz, J = 6,6 Hz, 2H), 4,34 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,06 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 6,50 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 7,68-7,80 (m, 3H), 11,02 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 13,9, 21,0, 22,0, 26,0, 28,6, 29,1, 29,9, 31,0, 39,3, 42,7, 58,7, 121,2, 123,0, 129,3, 131,3, 133,0, 149,4, 158,0, 167,8, 167,9, 172,1, 172,2; Anal. calculado para C₂₂H₂₈N₄O₅ + 0,10H₂O: C, 61,41; H, 6,61; N, 13,02. Encontrado: C, 61,16; H, 6,66; N, 12,70.

5.76 1-(3-Cloro-4-metil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea



Etapla 1: Una mezcla agitada mecánicamente de ácido 4-bromo-2-metil-benzoico (100 g, 465 mmol), yodometano (95 g, 670 mmol) y bicarbonato sódico (112 g, 1340 mmol) en DMF (325 ml) se calentó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua (1500 ml) y hexanos:acetato de etilo 4:1 (1500 ml). La capa orgánica se lavó con agua y se secó (Na₂SO₄). El disolvente se separó a vacío para dar 110 g de éster metílico del ácido 4-bromo-2-metil-benzoico en forma de un aceite, con 100% de rendimiento; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,51 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 7,40-7,78 (m, 3H).

Etapla 2: Una mezcla agitada mecánicamente de éster metílico del ácido 4-bromo-2-metil-benzoico (115 g, 500 mmol), N-bromosuccinimida (90 g, 500 mmol) y AIBN (3,1 g) en acetonitrilo (700 ml) se calentó durante 45 min a reflujo suave y se mantuvo a reflujo durante 21 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con disolución acuosa saturada de bisulfito sódico, y se concentró a vacío. El residuo se repartió entre agua y hexanos:acetato de etilo 1:1. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, y se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice. El disolvente se separó a vacío para dar una mezcla de aceite/sólido, que se digirió en éter dietílico y se filtró. El filtrado se cromatografió en gel de sílice usando un gradiente de hexanos-acetato de etilo, eluyendo el producto con hexanos-acetato de etilo 4:1 y proporcionando 102 g de éster metílico del ácido 4-bromo-2-bromometil-benzoico, con 66% de rendimiento; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 3,87 (s, 3H), 4,99 (s, 2H), 7,67-7,97 (m, 3H).

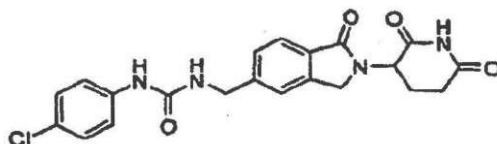
Etapla 3: Una mezcla agitada mecánicamente de éster metílico del ácido 4-bromo-2-bromometil-benzoico (121 g, 390 mmol) e hidrocloreto de 3-amino-piperidina-2,6-diona (64,2 g, 390 mmol) en DMF (400 ml) se trató gota a gota con trietilamina (98,5 g, 980 mmol) a lo largo de 75 min. Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó secuencialmente con ácido acético (50 ml), agua (2500 ml) y una mezcla de acetato de etilo y hexanos 1:1 (600 ml). Después de agitar la mezcla durante 20 min, el sólido se filtró, se lavó con agua y se secó al aire durante la noche. El sólido se agitó en ácido acético (200 ml) y se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con ácido acético adicional, hexanos y se secó al aire durante la noche para dar 25,4 g de 3-(5-bromo-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona en forma de un sólido gris, con 20% de rendimiento; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,97-2,04 (m, 1H), 2,32-2,46 (m, 1H), 2,56-2,63 (m, 1H), 2,85-2,97 (m, 1H), 4,34 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,2 Hz, J = 5,1 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8,1 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 11,00 (s, 1H).

Etapa 4: Una mezcla agitada mecánicamente de 3-(5-bromo-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (25,2 g, 78 mmol), bis(difenilfosfino)ferroceno (2,0 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (2,0 g) y cianuro de cinc (9,4 g, 80 mmol) en DMF (300 ml) se calentó a 120°C y se agitó a esta temperatura durante 19 h. La mezcla de reacción se enfrió a 40°C, y se añadieron otros 9,4 g de cianuro de cinc, 2 g de bis(difenilfosfino)ferroceno y 2 g de tris(dibencilidenacetona)dipaladio. La mezcla se agitó a 120°C durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con agua (900 ml). El sólido se filtró, se lavó con agua adicional y se secó al aire durante la noche. El sólido se agitó en ácido acético caliente (200 ml) durante 20 min. El sólido se filtró, se lavó con ácido acético adicional, acetato de etilo y hexanos, y se secó al aire para dar 30,8 g de 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carbonitrilo bruto en forma de un sólido gris; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,99-2,06 (m, 1H), 2,35-2,45 (m, 1H), 2,57-2,63 (m, 1H), 2,86-2,98 (m, 1H), 4,42 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 5,15 (dd, J = 13,2 Hz, J = 5,1 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 7,8 Hz, J = 0,9 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 11,03 (s, 1H).

Etapa 5: Una mezcla de 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carbonitrilo (9,2 g, 34 mmol), Pd-C al 10% (1,7 g) y HCl concentrado (5,3 g) en N-metilpirrolidona (300 ml) se hidrogenó a 4,06 kg/cm² (58 psi) durante la noche. La mezcla de reacción bruta se filtró a través de Celite, y el catalizador se lavó con agua. Los filtrados combinados se concentraron a vacío, y el producto, hidrocloreto de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona, se aisló por cristalización fraccionada del residuo en isopropanol-agua (1,9 g, 18%); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,85-2,20 (m, 1H), 2,35-2,45 (m, 1H), 2,58-2,80 (m, 1H), 2,87-2,99 (m, 1H), 4,16 (s, 2H), 4,35 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 5,13 (dd, J = 13,2 Hz, J = 4,8 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,79 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,43 (ancho, 3H), 11,01 (s, 1H).

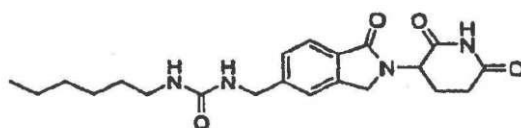
Etapa 6: Una mezcla de hidrocloreto de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0,50 g, 1,6 mmol), isocianato de 3-cloro-4-metilfenilo (0,27 g, 1,6 mmol) y TEA (0,32 g, 3,2 mmol) en THF (25 ml) se calentó a 40°C con agitación en atmósfera de N₂. Después de 3 h, se añadió una porción adicional de isocianato de 3-cloro-4-metilo (0,17 g, 1,1 mmol) y se continuó agitando durante 2 h. La mezcla se filtró, y el filtro se lavó con acetato de etilo. El sólido se trituró con 10 ml de acetona-DMF 1:1 y se filtró. El filtro se lavó con acetona, y el sólido se secó a vacío, proporcionando 430 mg del producto, con 60% de rendimiento; p.f. 258-260°C; HPLC, Waters Symmetry C18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 40/60, 4,49 (98,75%); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,90-1,96 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,25-2,39 (m, 1H), 2,50-2,55 (m, 1H), 2,78-2,91 (m, 1H), 4,24 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 4,33-4,41 (m, 3H), 5,04 (dd, J = 13,5 Hz, J = 4,5 Hz, 1H), 6,73 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,04-7,13 (m, 2H), 7,36-7,44 (m, 2H), 7,59-7,44 (m, 2H), 8,69 (s, 1H), 10,92 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 18,7, 22,5, 31,2, 42,8, 47,1, 51,5, 116,4, 117,6, 121,9, 122,9, 126,9, 127,4, 130,3, 131,0, 133,0, 139,6, 142,4, 144,7, 155,1, 167,9, 171,0, 172,9; Anal. calculado para C₂₂H₂₁ClN₄O₄: C, 59,93; H, 4,80; N, 12,71. Encontrado: C, 59,77; H, 4,61; N, 12,69.

5.77 1-(4-Cloro-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea



Una mezcla de hidrocloreto de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0,50 g, 1,6 mmol), isocianato de 4-clorofenilo (0,25 g, 1,6 mmol) y TEA (0,32 g, 3,2 mmol) en THF (25 ml) se calentó a 40°C con agitación en atmósfera de N₂. Después de 3 h, se añadió una porción adicional de isocianato de 4-clorofenilo (0,17 g, 1,1 mmol), y se continuó agitando durante 2 h. La mezcla se filtró y el filtro se lavó con acetato de etilo. El sólido se purificó por HPLC preparativa, usando acetonitrilo-agua 35:65 isocrático, y proporcionando 0,22 g del producto, con 32% de rendimiento; p.f. 270-272°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 40/60, 3,28 (95,95%); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,96-2,03 (m, 1H), 2,35-2,41 (m, 1H), 2,57-2,62 (m, 1H), 2,85-2,96 (m, 1H), 4,31 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,41-4,48 (m, 3H), 5,11 (dd, J = 13,5 Hz, J = 4,5 Hz, 1H), 6,81 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,24-7,52 (m, 6H), 7,70 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 10,99 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 22,5, 31,2, 42,8, 47,1, 51,5, 119,2, 121,9, 122,9, 124,6, 126,9, 128,4, 130,3, 139,4, 142,4, 144,7, 155,1, 167,9, 171,0, 172,9; Anal. calculado para C₂₁H₁₉ClN₄O₄ + 0,2H₂O: C, 58,60; H, 4,54; N, 13,02. Encontrado: C, 58,50; H, 4,15; N, 12,69.

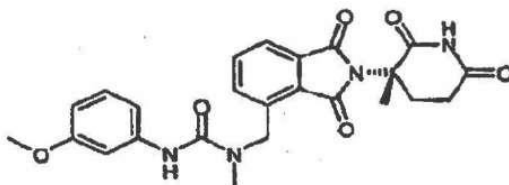
5.78 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-hexil-urea



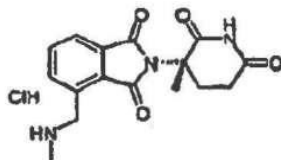
Una mezcla de hidrocloreto de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0,50 g, 1,6 mmol), isocianato de hexilo (0,20 g, 1,6 mmol) y TEA (0,32 g, 3,2 mmol) en THF (25 ml) se calentó a 40°C con agitación en atmósfera de N₂. Después de 3 h, se añadió una porción adicional de isocianato de hexilo (0,20 g, 1,6

mmol), y se continuó agitando durante 20 h. La mezcla se filtró, y el sólido filtrado se lavó con acetato de etilo y se secó a vacío, proporcionando 0,60 g del producto, con 92% de rendimiento; p.f. 234-236°C; HPLC, Waters Symmetry C18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 35/65, 3,57 (96,04%); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,86 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,25-1,38 (m, 8H), 1,99-2,02 (m, 1H), 2,37-2,41 (m, 1H), 2,56-2,62 (m, 1H), 2,87-3,03 (m, 3H), 4,26-4,32 (m, 3H), 4,43 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 5,10 (dd, J = 13,5 Hz, J = 4,5 Hz, 1H), 5,96 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 6,39 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,5, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,66 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 10,98 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 13,9, 22,1, 22,5, 26,0, 29,9, 31,0, 31,1, 39,3, 42,9, 47,0, 51,5, 121,7, 122,8, 126,8, 130,1, 142,3, 145,6, 158,0, 168,0, 171,0, 172,9; Anal. calculado para C₂₁H₂₈N₄O₄ + 0,1H₂O: C, 62,70; H, 7,07; N, 13,93. Encontrado: C, 62,66; H, 6,89; N, 13,87.

- 5.79 (3'S)-3-(3'-Metoxi-fenil)-1-metil-1-[2-(3-metil-2',6'-dioxo-piperidin-3'-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilmetil]-urea



5.79.1 Hidrocloruro de (3'S)-4-metilaminometil-2-(3'-metil-2',6'-dioxo-piperidin-3'-il)-isoindol-1,3-diona

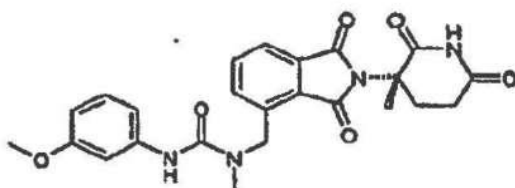


- 15 Etapa 1: Una disolución de hidróxido potásico (1,3 g, 23,1 mmol) en agua (5 ml) se añadió a una disolución agitada de éster dimetílico del ácido 3-[(t-butoxicarbonil-metil-amino)-metil]ftálico (2,6 g, 7,7 mmol) en metanol (35 ml). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró y se añadió agua (30 ml). La mezcla resultante se lavó con éter dietílico (30 ml). La capa acuosa se acidificó con HCl 4 N a pH=2. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3X40 ml) y se secó. Se separó el disolvente para dar una mezcla de ácido 3-[(t-butoxicarbonil-metil-amino)-metil]ftálico y éster monometílico, que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

- 25 Etapa 2: Una mezcla de ácido 3-[(t-butoxicarbonil-metil-amino)-metil]ftálico (2,5 g, 7,71 mmol) e hidrobromuro de (3S)-3-amino-3-metilpiperidina-2,6-diona monohidrato (2,0 g, 8,48 mmol) en piridina (40 ml) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió y se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (100 ml) y agua (50 ml). La disolución de EtOAc se lavó con agua (50 ml), ácido cítrico 1 N (50 ml), agua (50 ml), disolución saturada de NaHCO₃ (50 ml), agua (50 ml), y salmuera (50 ml), y se secó (MgSO₄). Se separó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂:EtOAc 9:1) para dar el éster terc-butílico del ácido (3'S)-metil-[2-(3'-metil-2',6'-dioxo-piperidin-3'-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilmetil]-carbámico (0,99 g, 31%).

- 30 Etapa 3: Se añadió HCl/éter dietílico 2 N (3 ml) a una disolución agitada de éster terc-butílico del ácido (3S)-metil-[2-(3'-metil-2',6'-dioxo-piperidin-3'-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilmetil]-carbámico (0,99 g, 2,4 mmol) en cloruro de metileno (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió éter dietílico (20 ml) y la mezcla se filtró y se secó para dar el hidrocloruro de (3'S)-4-metilaminometil-2-(3'-metil-2',6'-dioxo-piperidin-3'-il)-isoindol-1,3-diona (0,73 g, 87%): RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,04 (s, 1H), 9,56 (s, 2H), 8,05-7,88 (m, 3H), 4,56-4,45 (m, 2H), 2,73-2,53 (m, 6H), 2,10-2,04 (m, 1H), 2,02 (s, 3H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 172,15, 171,96, 168,08, 167,31, 136,48, 134,68, 131,26, 130,23, 129,05, 123,59, 58,84, 54,88, 45,73, 32,42, 29,09, 28,55, 21,04.

- 35 5.79.2 (3'S)-3-(3'-Metoxi-fenil)-1-metil-1-[2-(3'-metil-2',6'-dioxo-piperidin-3'-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilmetil]-urea



Se añadió isocianato de 3-metoxifenilo (0,4 g, 2,6 mmol) a una suspensión agitada de hidrocloruro de (3'S)-4-metilamino-metil-2-(3'-metil-2',6'-dioxo-piperidin-3'-il)-isoindol-1,3-diona y trietilamina (0,3 g, 3,0 mmol) en THF (30

ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se disolvió en cloruro de metileno (70 ml), se lavó con HCl (30 ml), agua (2X30 ml), y salmuera (30 ml), y se secó (MgSO₄). Se separó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂:EtOAc 8:2) para dar la (3'S)-3-(3'-metoxi-fenil)-1-metil-1-[2-(3'-metil-2',6'-dioxo-piperidin-3'-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilmetil]-urea (0,7 g, 74%): p.f. 166-168°C; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,03 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,83 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,58 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,19-7,07 (m, 3H), 6,55-6,51 (m, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,72-2,51 (m, 3H), 2,10-2,04 (m, 1H), 1,91 (s, 3H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 172,46, 172,44, 168,70, 167,99, 159,59, 155,88, 141,87, 138,74, 135,11, 132,51, 131,98, 129,20, 127,57, 121,78, 112,38, 107,68, 105,78, 59,01, 55,15, 47,67, 35,39, 29,38, 28,86, 21,31; Anal. calculado para C₂₄H₂₄N₄O₆: C, 62,06; H, 5,21; N, 12,06. Encontrado: C, 62,15; H, 5,32; N, 11,71.

5.80 Ensayos

5.80.1 Ensayo de inhibición del TNFα en CMSP

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

Las CMSP (2 x 10⁵ células) se cultivan en placas de cultivo tisular Costar de fondo plano, de 96 pocillos (Corning, NY, EE.UU.) por triplicado. Las células se estimulan con LPS (de Salmonella abortus equi, Sigma n° de cat. L-1887, St. Louis, MO, EE.UU.) con 1 ng/ml final en ausencia o presencia de compuestos. Los compuestos de la invención se disuelven en DMSO (Sigma) y se hacen diluciones adicionales en medio de cultivo inmediatamente antes de usar. La concentración final de DMSO en todos los ensayos puede ser aproximadamente 0,25%. Los compuestos se añaden a las células 1 h antes de la estimulación con LPS. Las células después se incuban durante 18-20 h a 37°C con 5% de CO₂, y después se recogen los líquidos sobrenadantes, se diluyen con medio de cultivo y se ensayan los niveles de TNFα por ELISA (Endogen, Boston, MA, EE.UU.). Se calculan las CI₅₀ usando regresión no lineal, dosis-respuesta sigmoidal, restringiendo el límite superior a 100% y el inferior a 0%, permitiendo pendiente variable (GraphPad Prism v3.02).

5.80.2 Producción de IL-2 y MIP-3α por linfocitos T

Las CMSP se reducen de monocitos adherentes poniendo 1 x 10⁸ CMSP en 10 ml de medio completo (RPMI 1640 complementado con suero bovino fetal inactivado por calor al 10%, L-glutamina 2 mM, penicilina 100 U/ml y estreptomycin 100 µg/ml) por placa de cultivo celular de 10 cm, en incubador a 37°C, 5% de CO₂ durante 30-60 min. La placa se lava con medio para separar todas las CMSP no adherentes. Los linfocitos T se purifican por selección negativa usando la siguiente mezcla de anticuerpo (Pharmingen) y Dynabead (Dyna) para cada 1 x 10⁸ CMSP no adherentes: 0,3 ml de perlas de IgG de oveja anti-ratón, 15 µl de anti-CD16, 15 µl de anti-CD33, 15 µl de anti-CD56, 0,23 ml de perlas anti-CD19, 0,23 ml de perlas anti-HLA de clase II, y 56 µl de perlas anti-CD14. Las células y la mezcla de perlas/anticuerpos se hacen girar de extremo a extremo durante 30-60 min a 4°C. Los linfocitos T purificados se separan de las perlas usando un imán Dynal. El rendimiento típico es aproximadamente 50% de linfocitos T, 87-95% de CD3⁺ por citometría de flujo.

Placas de cultivo tisular de fondo plano, de 96 pocillos, se revisten con anticuerpo anti-CD3 OKT3 con 5 µg/ml en PBS, 100 µl por pocillo, se incuban a 37°C durante 3-6 h, y después se lavan cuatro veces con medio completo, 100 µl/pocillo, justo antes de añadir los linfocitos T. Los compuestos se diluyen hasta 20 veces final en una placa de cultivo tisular de fondo redondo de 96 pocillos. Las concentraciones finales son aproximadamente de 10 µM a aproximadamente 0,00064 µM. Una disolución madre 10 mM de los compuestos de la invención se diluye 1:50 en medio completo para la primera dilución 20x de 200 µM en DMSO al 2% y se hacen diluciones seriadas 1:5 en DMSO al 2%. Se añade 10 µl de compuesto por 200 µl de cultivo, para dar una concentración de DMSO final de 0,1%. Los cultivos se incuban a 37°C, 5% de CO₂ durante 2-3 días, y se analiza en los líquidos sobrenadantes la IL-2 y MIP-3α por ELISA (R&D Systems). Los niveles de IL-2 y MIP-3α se normalizan con respecto a la cantidad producida en presencia de una cantidad de un compuesto de la invención, y se calcularon las CE₅₀ usando regresión no lineal, dosis-respuesta sigmoidal, restringiendo el límite superior a 100% y el inferior a 0%, permitiendo pendiente variable (GraphPad Prism v3.02).

5.80.3 Ensayo de proliferación celular

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

Las células se cultivan en placas de 96 pocillos con 6000 células por pocillo en medio. Las células se tratan

previamente con compuestos en aproximadamente 100, 10, 1, 0,1, 0,01, 0,001, 0,0001 y 0 μM en una concentración final de DMSO de aproximadamente 0,25%, por triplicado a 37°C en un incubador humidificado con CO_2 al 5% durante 72 h. Después se añade 1 μCi de ^3H -timidina (Amersham) a cada pocillo y las placas se incuban otra vez a 37°C en un incubador humidificado con CO_2 al 5% durante 6 h. Las células se recogen en placas de filtro UniFilter GF/C (Perkin Elmer) usando un cosechador celular (Tomtec), y se dejan secar las placas durante la noche. Se añade Microscint 20 (Packard) (25 μl /pocillo), y se analizan las placas en TopCount NXT (Packard). Se hace el recuento en cada pocillo durante 1 min. Se calcula el porcentaje de inhibición de la proliferación celular haciendo la media de las pruebas por triplicado y normalizando respecto al control de DMSO (0% de inhibición). Se ensaya cada compuesto en cada línea celular en tres experimentos separados. Las CI_{50} finales se calculan usando regresión no lineal, dosis-respuesta sigmoidal, restringiendo el límite superior a 100% y el inferior a 0%, permitiendo pendiente variable (GraphPad Prism v3.02).

5.80.4 Inmunoprecipitación e inmunotransferencia

Las células Namalwa se tratan con DMSO o una cantidad de un compuesto de la invención durante 1 h, y después se estimulan con 10 U/ml de Epo (R&D Systems) durante 30 min. Se preparan los lisatos celulares y se inmunoprecipitan con anticuerpo del receptor de Epo o se separan inmediatamente por SDS-PAGE. Las inmunotransferencias se detectan con anticuerpos de Akt, fosfo-Akt (Ser473 o Thr308), fosfo-Gab1 (Y627), Gab1, IRS2, actina y IRF-1 y se analizan en un Storm 860 Imager usando software el ImageQuant (Molecular Dynamics).

5.80.5 Análisis del ciclo celular

Las células se tratan con DMSO o una cantidad de un compuesto de la invención durante la noche. Se lleva a cabo la tinción con yoduro de propidio para el ciclo celular usando CycleTEST PLUS (Becton Dickinson) de acuerdo con el protocolo del fabricante. Después de la tinción, las células se analizan mediante citómetro de flujo FACSCalibur usando el software ModFit LT (Becton Dickinson).

5.80.6 Análisis de apoptosis

Las células se tratan con DMSO o una cantidad de un compuesto de la invención en diferentes tiempos de medición y después se lavan con tampón de lavado de anexina-V (BD Biosciences). Las células se incuban con proteína de unión a anexina-V y yoduro de propidio (BD Biosciences) durante 10 min. Las muestras se analizan usando citometría de flujo.

5.80.7 Análisis de luciferasa

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

5.81 Actividad antiproliferativa

En un experimento, se ensayó el efecto antiproliferativo de algunos compuestos proporcionados en la presente memoria usando células Namalwa, HN 5q, HT-1080, SK-MES-1 y PC-3 de acuerdo con el ensayo de proliferación celular sustancialmente similar al descrito en el apartado 5.80.3, anterior. Los compuestos ensayados presentaban valores de CI_{50} en el intervalo de: 0,5 a 200 μM para las células Namalwa; 0,0001 a 10 μM para las células HN 5q; 0,01 a 20 μM para las células HT-1080; 0,001 a 30 μM para las células SK-MES-1; y 0,005 a 10 nM para las células PC-3. Los resultados muestran que los compuestos proporcionados en la presente memoria presentan efecto antiproliferativo en diferentes células de cáncer.

En otro experimento, dos líneas celulares de glioblastoma T98G (glioblastoma multiforme; mutante p53) y U87MG (glioblastoma-astrocitoma cerebral grado III; no manipulado p53), y dos líneas celulares de neuroblastoma humano, SH-SY5Y (obtenida de sitio metastásico de médula ósea; trisomía del cromosoma 1q; MYCN amplificado) y SK-N-MC (obtenida de sitio metastásico de zona supraorbital; pseudodiploide con número modal de cromosomas de 46; tumorigénico en ratones sin sistema inmune) se obtuvieron de ATCC. Estas líneas celulares se desarrollaron; se congelaron disoluciones madre de número bajo de pases en nitrógeno líquido. Los compuestos se reconstituyeron en DMSO para obtener una disolución madre 10 mM. Las células se cultivaron en placas de 96 pocillos con 5×10^3 células/100 μl de medio por pocillo. Las células se dejaron adherir durante la noche a 37°C en un incubador humidificado al 94% con 5% de CO_2 . Después de la incubación durante la noche, las células se trataron por triplicado con los compuestos CC principales con 100, 10, 0,1, 0,01, 0,001 y 0,0001 y 0 μM en una concentración final de DMSO de 0,1% durante un periodo de tratamiento de 72 h. La proliferación celular se determinó por el ensayo de proliferación celular con ^3H -timidina. Las CI_{50} se calcularon a partir de los datos transformados usando regresión no lineal, dosis-respuesta sigmoidal usando GraphPad Prism v4.0.

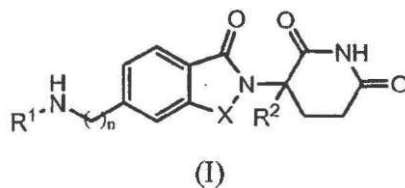
Los compuestos de ensayo presentaban valores de CI_{50} en el intervalo de: 0,1 μM a aproximadamente 1 μM para

células T98G; 0,05 a aproximadamente 150 μM para células U87MG; 0,0001 a 0,5 μM para células SH-SY5Y; y 0,0001 a 0,1 μM para células SK-N-MC. Estos resultados también muestran que los compuestos proporcionados en la presente memoria tienen actividad antiproliferativa frente a diferentes células de cáncer.

- 5 Las realizaciones de la invención descritas antes se pretende que sean simplemente ilustrativas, y los expertos en la materia reconocerán, o serán capaces de determinar, usando solo experimentación rutinaria, numerosos equivalentes de compuestos, materiales y procedimientos específicos. Se considera que todos dichos equivalentes están dentro del alcance de la invención y están abarcados por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula (I):



o una de sus sales, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptable, en donde:

5 n es 0 ó 1;

X es CH₂, C=O o C=S;

R¹ es:

a) -(CH₂)_mR³ o -CO(CH₂)_mR³, en donde

m es 0, 1, 2 ó 3; y

10 R³ es arilo o heteroarilo de 5-10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;

b) -C=YR⁴, en donde

Y es O o S; y

R⁴ es:

15 alquil(C₀-C₁₀)-(heteroarilo o heterociclo de 5 a 10 miembros), dicho heteroarilo o heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo (C₁-C₆), halógeno, oxo, alcoxi (C₁-C₆), o -Z-alquilo(C₁-C₆), en donde Z es S o SO₂, y en donde dicho alquilo (C₁-C₆) puede estar opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; o

20 alquil(C₀-C₆)-(arilo de 5 a 10 miembros), dicho arilo opcionalmente sustituido con uno o más de: halógeno; alcoxi (C₁-C₆), él mismo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; alquilo (C₁-C₆), él mismo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; o -Z-alquilo(C₁-C₆), en donde Z es S o SO₂, y en donde dicho alquilo (C₁-C₆) puede estar opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; o

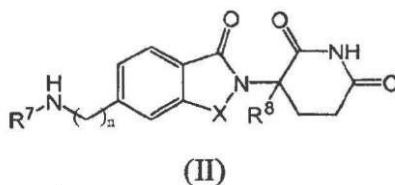
c) -C=ZNHR⁶, en donde

Z es O o S; y

25 R⁶ es arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más de: halógeno; ciano; alquilendioxi (C₁-C₆); alcoxi (C₁-C₆), él mismo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; alquilo (C₁-C₆), él mismo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; o alquiltio (C₁-C₆) él mismo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; y

R² es H o alquilo (C₁-C₆).

2.- Un compuesto de fórmula (II):



30 o una de sus sales, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptable, en donde:

n es 0 ó 1;

X es CH₂ o C=O;

R⁷ es -(CH₂)_mR⁹, en donde m es 0, 1, 2 ó 3, y R⁹ es arilo o heteroarilo de 5-10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; y

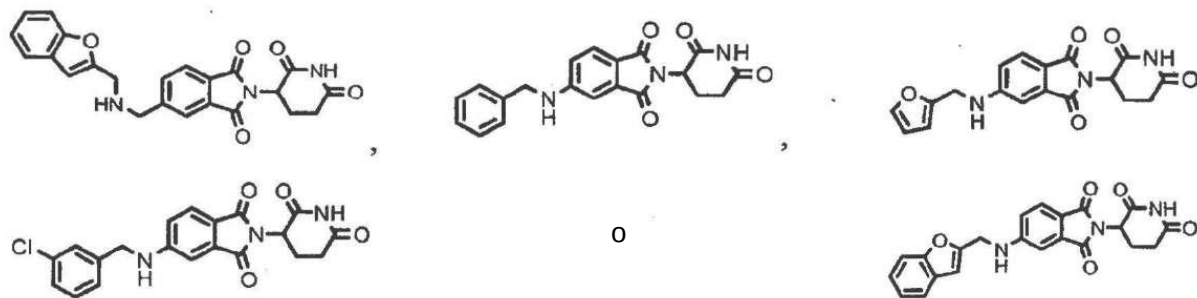
R⁸ es H o alquilo (C₁-C₆).

3.- El compuesto de la reivindicación 2,

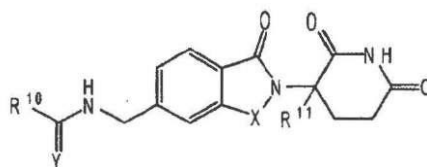
en donde X es C=O o CH₂; o

en donde R⁹ es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, o en donde R⁹ es furilo o benzofurilo.

5 4.- El compuesto de la reivindicación 2, en donde el compuesto es:



5.- Un compuesto de fórmula (III):



(III)

o una de sus sales, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptable, en donde:

10 X es CH₂ o C=O;

Y es O o S;

R¹⁰ es:

alquilo (C₅-C₁₀); alcoxi (C₅-C₁₀);

15 alquil(C₀-C₁₀)-(heteroarilo o heterociclo de 5 a 10 miembros), dicho heteroarilo o heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo (C₁-C₆), halógeno, oxo, alcoxi (C₁-C₆), o -Z-alquilo(C₁-C₆), en donde Z es S o SO₂, y en donde dicho alquilo (C₁-C₆) puede estar opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;

20 alquil(C₀-C₁₀)-(arilo de 5 a 10 miembros), dicho arilo opcionalmente sustituido con uno o más de: halógeno; alcoxi (C₁-C₆), él mismo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; alquilo (C₁-C₆), él mismo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; o -Z-alquilo(C₁-C₆), en donde Z es S o SO₂, y en donde dicho alquilo (C₁-C₆) puede estar opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;

butil-CO-O-tBu; o

butil-COOH; y

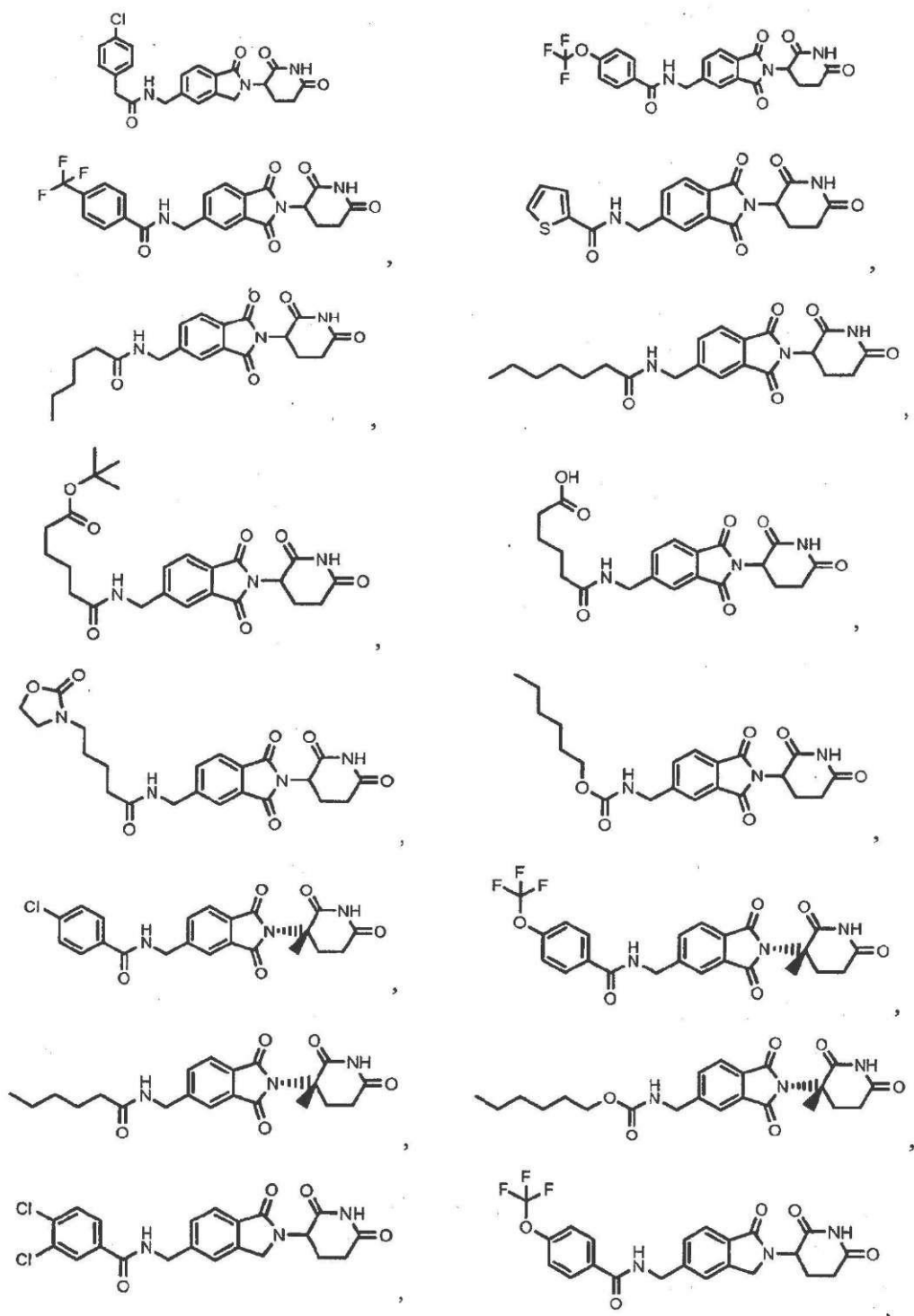
R¹¹ es H o alquilo (C₁-C₆).

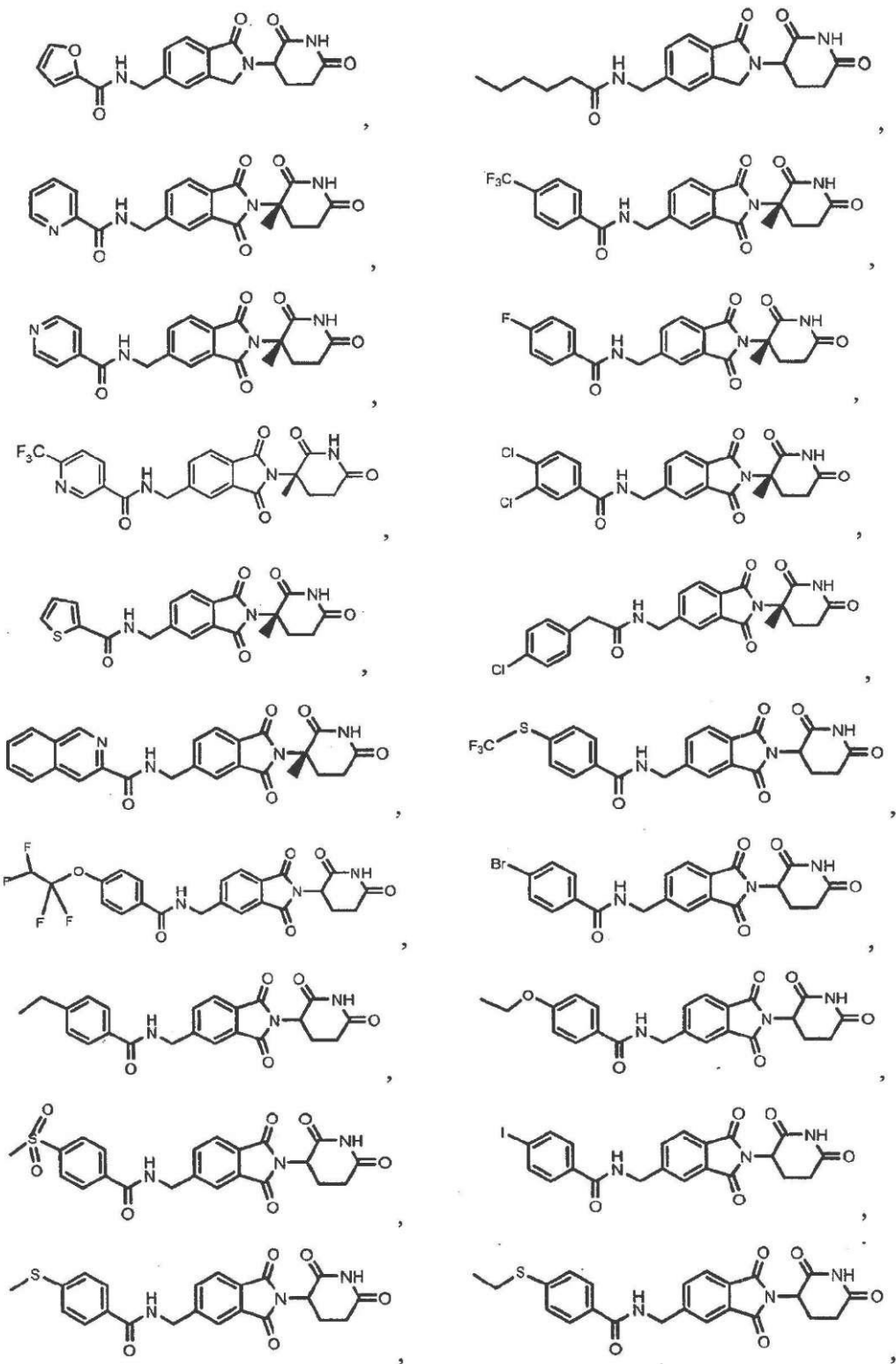
6.- El compuesto de la reivindicación 5,

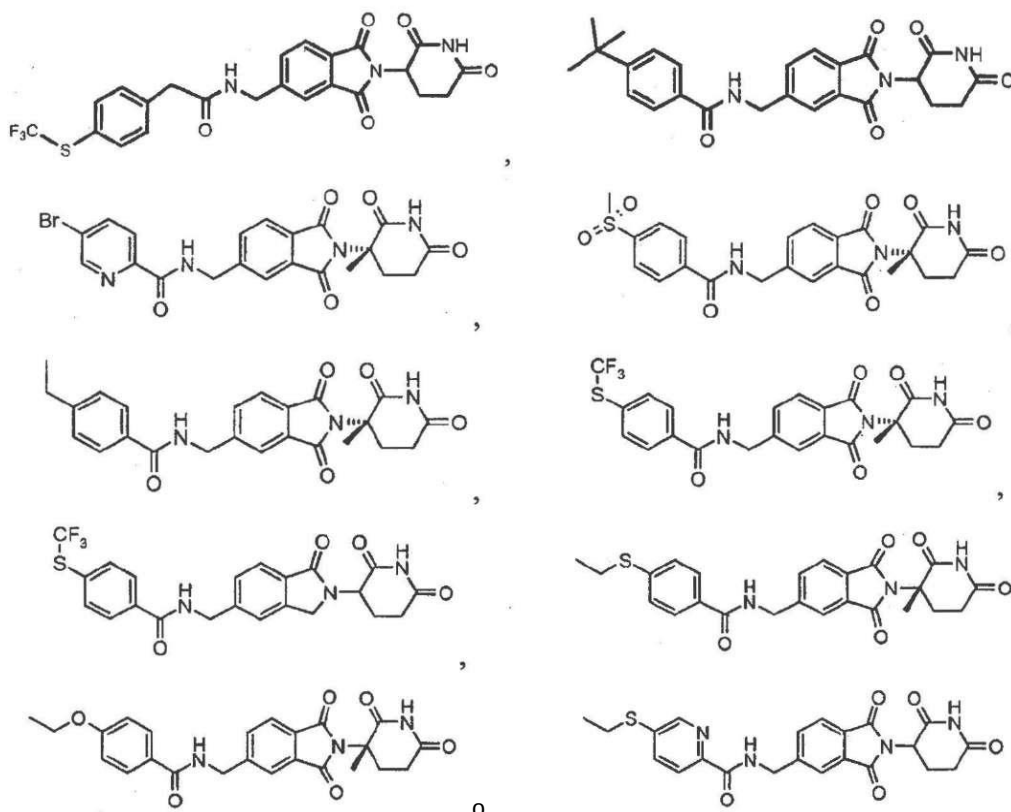
25 en donde X es C=O o CH₂; o

en donde R¹⁰ es pentilo, hexilo, pentiloxi, hexiloxi, tiofenilo o furilo, o en donde R¹⁰ es fenilo o metil-fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

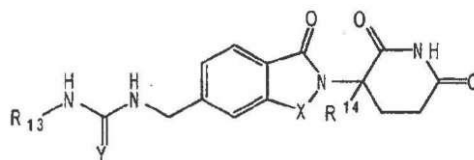
7.- El compuesto de la reivindicación 5, en donde el compuesto es:







8.- Un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

o una de sus sales, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptable, en donde:

5 X es CH₂ o C=O;

Y es O o S;

R¹³ es:

10 propilo, butilo, pentilo o hexilo; propiloxi, butiloxi, pentiloxi o hexiloxi; arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más de: halógeno; ciano; alquilendioxi (C₁-C₆); alcoxi (C₁-C₆), él mismo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; alquilo (C₁-C₆), él mismo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; o alquiltio (C₁-C₆), él mismo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; y

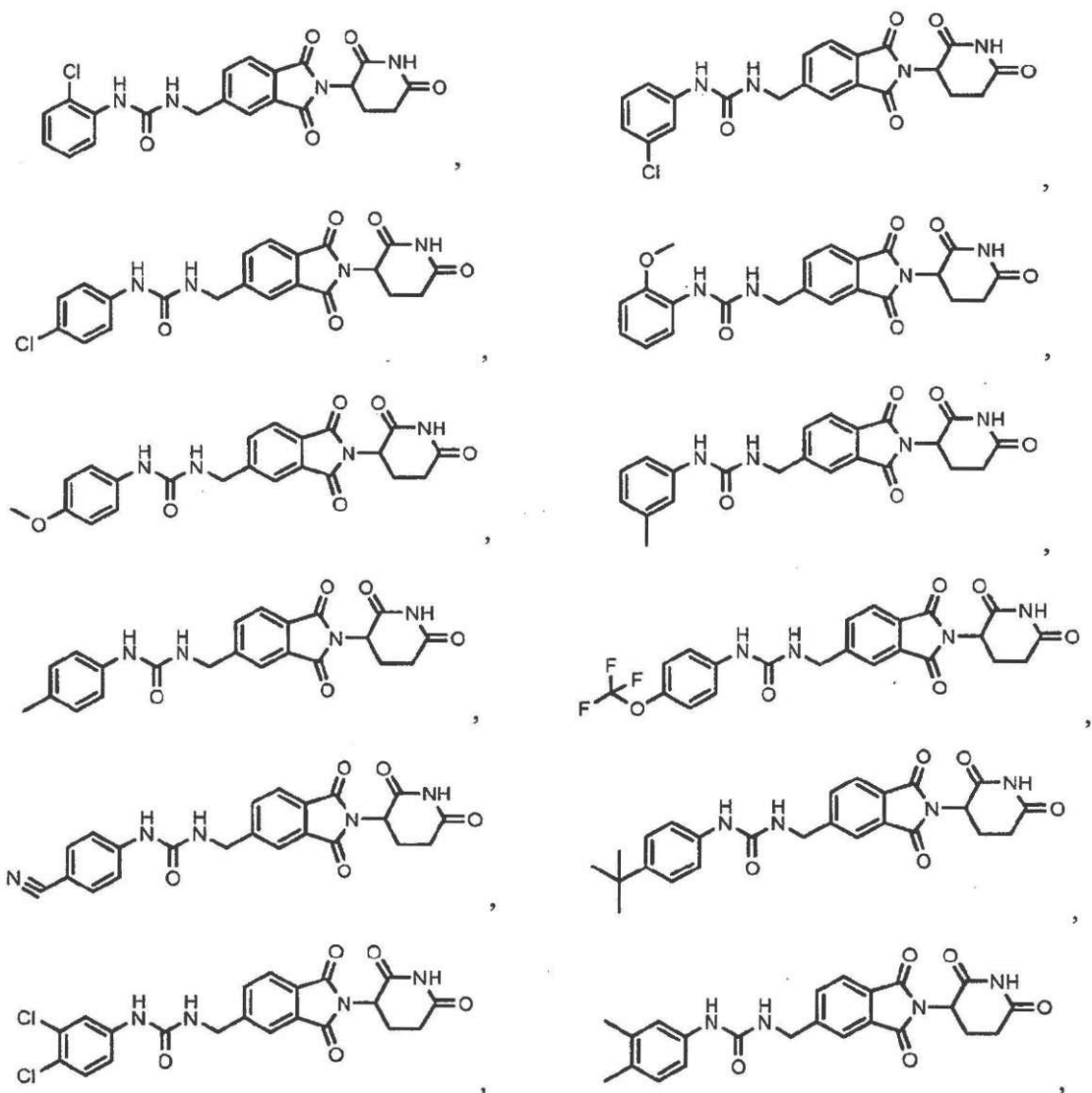
R¹⁴ es H o alquilo (C₁-C₆).

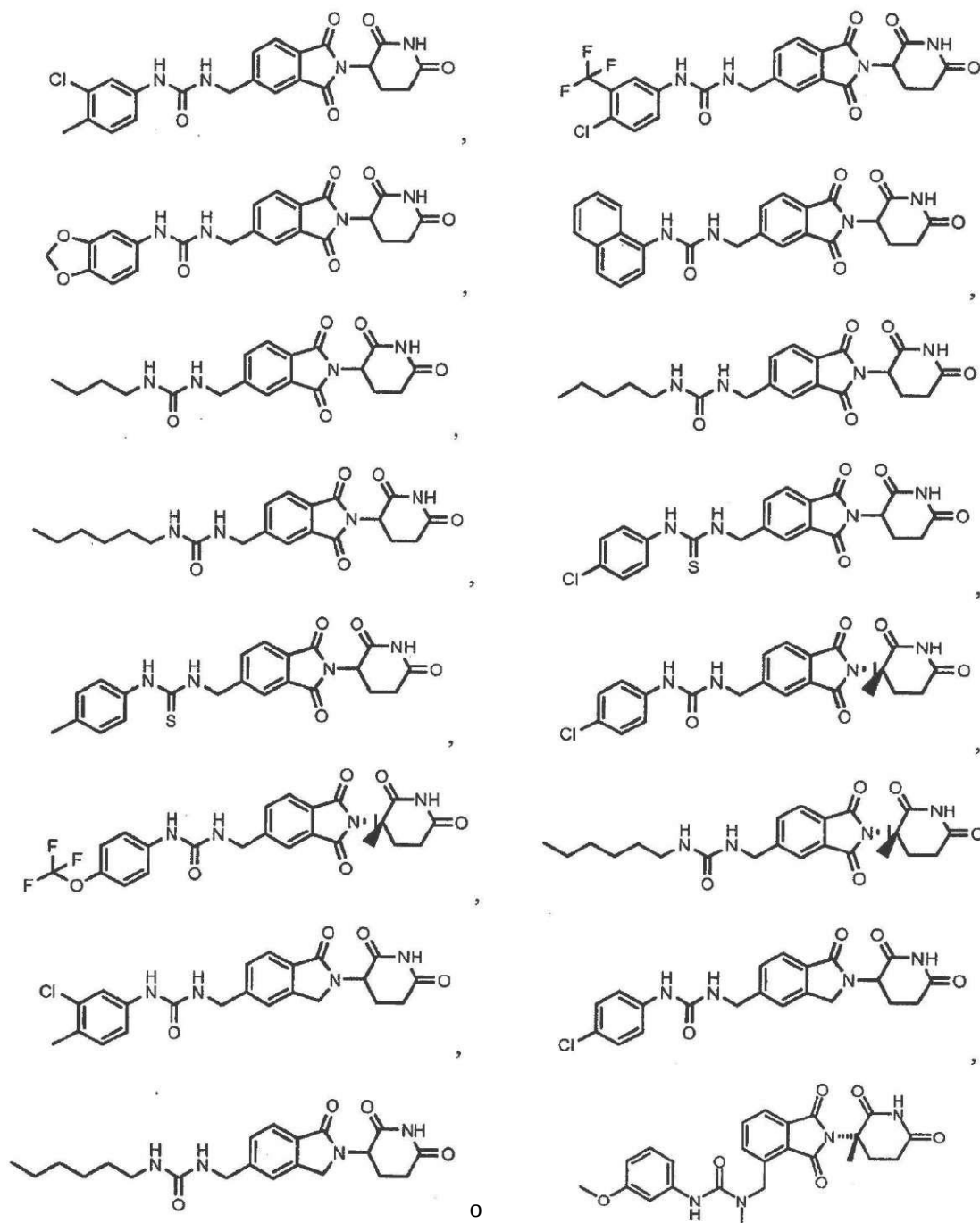
9.- El compuesto de la reivindicación 8,

en donde X es C=O o CH₂; o

15 en donde R¹³ es propilo, butilo, pentilo o hexilo, o en donde R¹³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

10.- El compuesto de la reivindicación 8, en donde el compuesto es:





11.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

12.- El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para usar en un método para tratar, controlar o prevenir una enfermedad o trastorno, en donde la enfermedad o trastorno es el cáncer, un trastorno asociado con la angiogénesis, dolor, degeneración macular, o un síndrome relacionado, una enfermedad de la piel, un trastorno pulmonar, un trastorno relacionado con el aminato, una enfermedad parasitaria, un trastorno de inmunodeficiencia, un trastorno del SNC, lesión del SNC, aterosclerosis o un trastorno relacionado, sueño disfuncional o un trastorno relacionado, hemoglobinopatía o un trastorno relacionado, o un trastorno relacionado con el TNF α .

13.- El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para usar en el método de la reivindicación 12, en el que el método comprende además la administración de uno o más agentes activos adicionales.

14.- El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para usar en el método de la reivindicación 12, en el que el compuesto, o una de sus sales, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptable, se administra por vía oral o parenteral.

15.- Una forma farmacéutica de una sola unidad que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que opcionalmente es un comprimido o una cápsula.